



Doença de Fabry no adulto

Questões-chave

Documento ibérico multidisciplinar

AUTORES: Dr. Patricio Aguiar
Dr. Miguel F. Gago
Dra. María Guedes Marques
Dr. Álvaro Hermida
Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa
Dr. Tomás Pérez-Concha
Dr. José F. Rodríguez Palomares

Com o aval científico das Sociedades Espanholas e Portuguesas:





Realização: Luzán 5 Health Consulting, S.A.
Pasaje Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Doença de Fabry no adulto. Questões chave

©2021, Amicus Therapeutics

ISBN: 978-84-18420-99-3

Os conteúdos expressos em cada um dos capítulos refletem a opinião dos autores de cada um deles. Em nenhum caso os membros do comitê de redação, a editora ou os patrocinadores da obra necessariamente compartilharão o conteúdo de cada um dos capítulos, devendo o leitor consultar a bibliografia original ou os autores de cada caso em caso de necessidade de informações adicional sobre o que foi publicado.

As opiniões expressas pelos autores não refletem necessariamente a posição da Sociedad Española de Nefrología (SEN).

O titular dos direitos autorais se opõe expressamente a qualquer uso do conteúdo desta publicação sem sua autorização expressa, o que inclui reprodução, modificação, registro, cópia, exploração, distribuição, comunicação pública, transformação, transmissão, envio, reutilização, publicação, tratamento ou qualquer outro uso total ou parcial em qualquer meio, meio ou formato desta publicação. A violação dos direitos acima mencionados pode constituir crime contra a propriedade intelectual (artigos 270 e seguintes do Código Penal).

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida ou transmitida em qualquer forma ou meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópias ou gravações em qualquer sistema de recuperação de armazenamento de informações, sem a permissão por escrito dos detentores dos direitos autorais.



Índice

Autores

- 1** Em que situações deve haver suspeita clínica de doença de Fabry (DF)?
Tabela 1. Critérios para classificação fenotípica de DF.
Resumo.
- 2** De que forma obtenho confirmação de um diagnóstico de DF?
Figura 1. Algoritmo de diagnóstico atualizado para DF.
- 3** Quando deve ser iniciado tratamento específico para a DF em adultos?
Tabela 2. Recomendações para o início de tratamento específico em doentes adultos com doença de Fabry.
Tabela 3. Critérios recomendados para interromper ou não iniciar o tratamento específico em doentes adultos com doença de Fabry.
- 4** Como posso demonstrar comprometimento cardíaco na DF?
Tabela 4. Resumo dos testes cardíacos úteis na cardiomiopatia na DF.
- 5** Como posso demonstrar comprometimento renal na DF?
Tabela 5. Resumo dos testes renais úteis na nefropatia da DF.
- 6** Como posso demonstrar comprometimento neurológico na DF?
Tabela 6. Resumo dos testes do sistema nervoso central e periférico (SNC e SNP) úteis para a DF.
- 7** Que outras manifestações podem acrescentar evidências de comprometimento de órgãos pela DF?
- 8** Que tratamentos específicos estão disponíveis para a DF?
Tabela 7. Terapêuticas específicas disponíveis para DF (com base no RCM).
- 9** Como monitorizo a evolução do meu doente com doença de Fabry?
Tabela 8. Lista de verificação para monitorização de doentes adultos com DF.
- 10** O que é estabilidade ou progressão na DF?



Autores

Dr. Patricio Aguiar

Medicina Interna. Centro de Referência para as Doenças Metabólicas Hereditárias. Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte do Lisboa (Portugal). Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (Portugal).

Dr. Miguel F. Gago

Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS), Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga (Portugal). Departamento de Neurologia, Centro de Referência para as Doenças de Armazenamento Lisossomal, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães (Portugal), membro da European Reference Network on Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN).

Dr. María Guedes Marques

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Portugal). Responsável pela doença genética renal no departamento de nefrologia e membro da Rede Europeia de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, responsável pelas doenças lisossomais em adultos grupo do Centro de Portugal.

Dr. Álvaro Hermida

Medicina Interna. CSUR Doenças Metabólicas Congénitas Santiago de Compostela (Espanha). Universidad de Santiago de Compostela (USC)

Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa

Médico especialista em nefrologia no Serviço de Nefrologia do Hospital Geral Universitário de Alicante (Espanha). Membro do Comité para a Doença de Fabry no Hospital Geral Universitário de Alicante (Espanha).

Dr. Tomás Pérez-Concha

Médico Especialista em Doenças Vasculares Cerebrais no Serviço de Neurologia do Hospital Universitario de Cruces (Baracaldo, Biscaia, Espanha)

Dr. José F. Rodríguez Palomares

Unidade de cardiopatias familiares e patologia aórtica (CSUR).

Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Vall d'Hebron, (Espanha). Institut de Recerca (VHIR).

Universidade Autónoma de Barcelona (UAB).

Centro de Investigação Biomédica na Red-CV. CIBER CV (Espanha).

Coordenador da Unidade de Cardiopatias da Família do Hospital Vall d'Hebron de Barcelona (Espanha).



Em que situações deve haver suspeita clínica de doença de Fabry (DF)?

A. Suspeita clínica de DF em adultos

A DF é uma doença de armazenamento lisossomal, com padrão de hereditariedade associado ao cromossoma X, causada por mutações no gene que codifica a enzima lisossomal alfa-galactosidase A (o gene *GLA*).

As mutações no gene *GLA* causam redução ou ausência de atividade da enzima α galactosidase A (α -Gal A), que resulta na acumulação progressiva de globotriaosilceramida (GL3 ou Gb3) e a sua forma desacetilada, globotriaosilesfingosina (liso-GL3 ou liso-Gb3), no plasma, na urina e num vasto conjunto de células em todo o corpo. Esta acumulação é mais exuberante em células endoteliais vasculares, podócitos, cardiomiócitos, células do músculo liso arterial e outros tipos de células nos rins, no sistema nervoso e noutros órgãos (1).

A DF é clinicamente heterogénea e de progressão lenta. Esta doença pode apresentar um fenótipo clássico, mais frequentemente observado em homens sem atividade enzimática residual, e um fenótipo não clássico, também conhecido como fenótipo de início tardio (). Os doentes com **DF clássica** geralmente apresentam sinais e sintomas característi-

cos de DF com início na infância ou adolescência, como dor neuropática, *cornea verticillata* e angioqueratomas; embora de forma mais inespecífica, também apresentam frequentemente sintomas gastrointestinais (GI) e outras perturbações relacionadas com o sistema nervoso periférico (anomalias da sudção). A DF clássica de longa duração e a DF de início tardio manifestam-se em adultos como insuficiência renal progressiva, cardiomiopatia hipertrófica, perturbações do ritmo cardíaco e acidente vascular cerebral. Os homens com **DF não clássica** têm normalmente atividade enzimática residual e níveis mais baixos de liso-Gb3. Esta DF de início tardio é caracterizada por um progresso patológico mais variável, em que as manifestações da doença podem ser limitadas a um único órgão. Isto é ainda mais evidente nas doentes do sexo feminino, nas quais, devido ao fenómeno de lionização, o espectro da doença varia entre assintomático ou com fenótipos ligeiros de início tardio e fenótipos clássicos graves (conforme observado nos doentes do sexo masculino) (2,5-7).

Nesse sentido, **os doentes adultos com DF** são frequentemente identificados em estudos de rastreio de indivíduos com AVC, doença renal crónica (DRC) ou cardiomiopatia hipertrófica.

1 Em que situações deve haver suspeita clínica de doença de Fabry (DF)?

Tabela 1. Critérios para classificação fenotípica de DF.

Fonte: adaptado de Arends M, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1631-41 (2).

Fenótipo	Homens	Mulheres
DF clássica	Uma mutação no gene GLA ^a . Um ou mais dos seguintes sintomas característicos de DF: dor neuropática associada à doença de Fabry, angioqueratomas e/ou cornea <i>verticillata</i> Diminuição grave ou ausência de atividade leucocitária da α -GAL A (<5% da média normal).	Uma mutação no gene GLA ^a . Um ou mais dos seguintes sintomas característicos de DF: dor neuropática associada à doença de Fabry, angioqueratomas e/ou cornea <i>verticillata</i> .
DF não clássica	Uma mutação no gene GLA e que não cumpre os critérios da DF clássica	

^aGAL, α -galactosidase A. ^aNeste artigo (2), certas variantes genéticas (A143T*, P60L, D313Y, R118C*, T385A, IVS0-10>T e o haplótipo do complexo IVS0-10C>T/IVS4-16A>G/IVS6-22C>T) foram consideradas não causadoras de DF (variantes neutras). Nos doentes em que a classificação com base nestes critérios não foi possível, o parecer final foi emitido pelo médico responsável pelo tratamento.

*A patogenicidade destas variantes ainda é contraditória na literatura: por exemplo, A143T resulta numa variante de significado incerto (VUS) num artigo recente (3); R118C é descrita como patogénica numa publicação recente (4).

As indicações para inclusão no rastreio da nefropatia da doença de Fabry são (Diretrizes com base nas ERBP, 2012) (8):

- Doentes do sexo masculino com DRC com menos de 50 anos em que não existe uma etiologia estabelecida. (Constatação não classificada)
- Doentes do sexo feminino com DRC de etiologia não estabelecida, independentemente da idade, com ou-

tros sintomas inexplicados potencialmente associados à DF. (Constatação não classificada)

A hipertensão arterial não deve ser um critério de exclusão, uma vez que mais de 50% dos doentes com DF têm hipertensão ligeira a moderada, especialmente quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é <60 ml/min/1,73 m² (9-11).

1 Em que situações deve haver suspeita clínica de doença de Fabry (DF)?

Na sequência desta análise, se nos focarmos em adultos, a suspeita clínica é habitualmente associada a sintomas renais e/ou cardíacos e/ou do sistema nervoso central (SNC), que não podem ser explicados pelas doenças mais prevalentes ou por fatores de risco comuns. Além disso, os sinais e sintomas característicos do fenótipo clássico devem ser um indício de suspeita clínica (1,12) (ver resumo).

B. Suspeita com base na história familiar

Quando surge o diagnóstico de um novo doente com DF, é fundamental o rastreio clínico e genético dos membros em risco da respetiva família. A hereditariedade da DF associada ao cromossoma X torna o rastreio em cascata de famílias eficiente e de elevado rendimento diagnóstico ao longo,

em média, de três gerações em torno de um caso index (13). Um estudo de revisão genealógica verificou que, em média, haviam pelo menos cinco membros da família diagnosticados com DF após o diagnóstico de um probando (14). Estes membros da família podem ser diagnosticados relativamente cedo durante o processo da doença. Existem ferramentas baseadas na web que facilitam a construção de uma árvore genealógica. Deve ser utilizada a nomenclatura genealógica da National Society of Genetic Counselors (NSGC) (15).

Além disso, deve ser prestado aconselhamento genético para abordar todas as questões pessoais, culturais ou éticas relacionadas (10,13). Após o diagnóstico genético, os doentes devem ser submetidos a uma avaliação clínica completa e a um tratamento adequado (1).

RESUMO:

deve existir uma suspeita clínica em doentes adultos com qualquer um destes sintomas e sinais

- Hipertrofia ventricular esquerda de etiologia desconhecida, arritmia (mesmo em doentes hipertensos, deve haver suspeita).
- Doença renal crónica de etiologia desconhecida, microalbuminúria, proteinúria (mesmo em doentes hipertensos, deve haver suspeita).
- AVC criptogénico em jovens adultos.
- Angioqueratomas.
- Dor nas extremidades (diagnóstico diferencial de distúrbios reumáticos, fibromialgia (16)).
- Córnea *verticillata*.
- Sintomas gastrointestinais de etiologia desconhecida (a síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia (SII-D) é um diagnóstico diferencial).



2

De que forma obtenho confirmação de um diagnóstico de DF?

No sexo masculino, o teste primário para o diagnóstico de DF consiste na **atividade da enzima α -Gal A**. O teste da atividade da α -Gal A é, por si só, um diagnóstico para doentes do sexo masculino, caso seja $< 5\%$ do limite normal. Caso contrário, mesmo em doentes do sexo masculino, deve ser realizada a *sequenciação do gene GLA* para confirmar o diagnóstico () (12). A confirmação da mutação causadora da doença no *GLA* é importante para ajudar a estabelecer o fenótipo da doença e excluir polimorfismos benignos que provoquem uma redução dos níveis de atividade da α Gal A (1).

Em doentes do sexo feminino, é necessária evidência da presença de uma mutação causadora da doença no gene *GLA*, uma vez que a atividade enzimática é frequentemente detetada no limite normal (12).

A atividade enzimática é geralmente medida no plasma, através do teste de gota seca (DBS) ou nos leucócitos. Este último é considerado o padrão de referência para medir a atividade da alfa-Gal A (1).

Estudos moleculares de variantes *GLA* identificaram uma diversidade notável de variantes (mais de 1.000) subjacente à heterogeneidade fenotípica desta doença genética (3).

Para doentes com uma variante *GLA* de significado desconhecido (VUS), são necessárias evidências clínicas, bioquímicas ou histopatológicas de DF para determinar a natureza patogénica da mutação, em particular, quando os sinais clínicos são inespecíficos e estão em consideração diagnósticos alternativos ou adicionais. O resultado de um aumento de **GL3 plasmático e/ou urinário** ou de **liso-GB3 plasmático e/ou urinário** e dos seus análogos na avaliação de doentes do sexo masculino ou feminino com uma VUS e uma atividade da α -Gal A normal (em doentes do sexo feminino) ou reduzida fornece informações de diagnóstico adicionais, mas o papel dos biomarcadores nesses doentes ainda requer validação (1). Os níveis normais de GL3 plasmático ou urinário ou de liso-Gb3 plasmático nestes casos não excluem a doença (6,18,19).

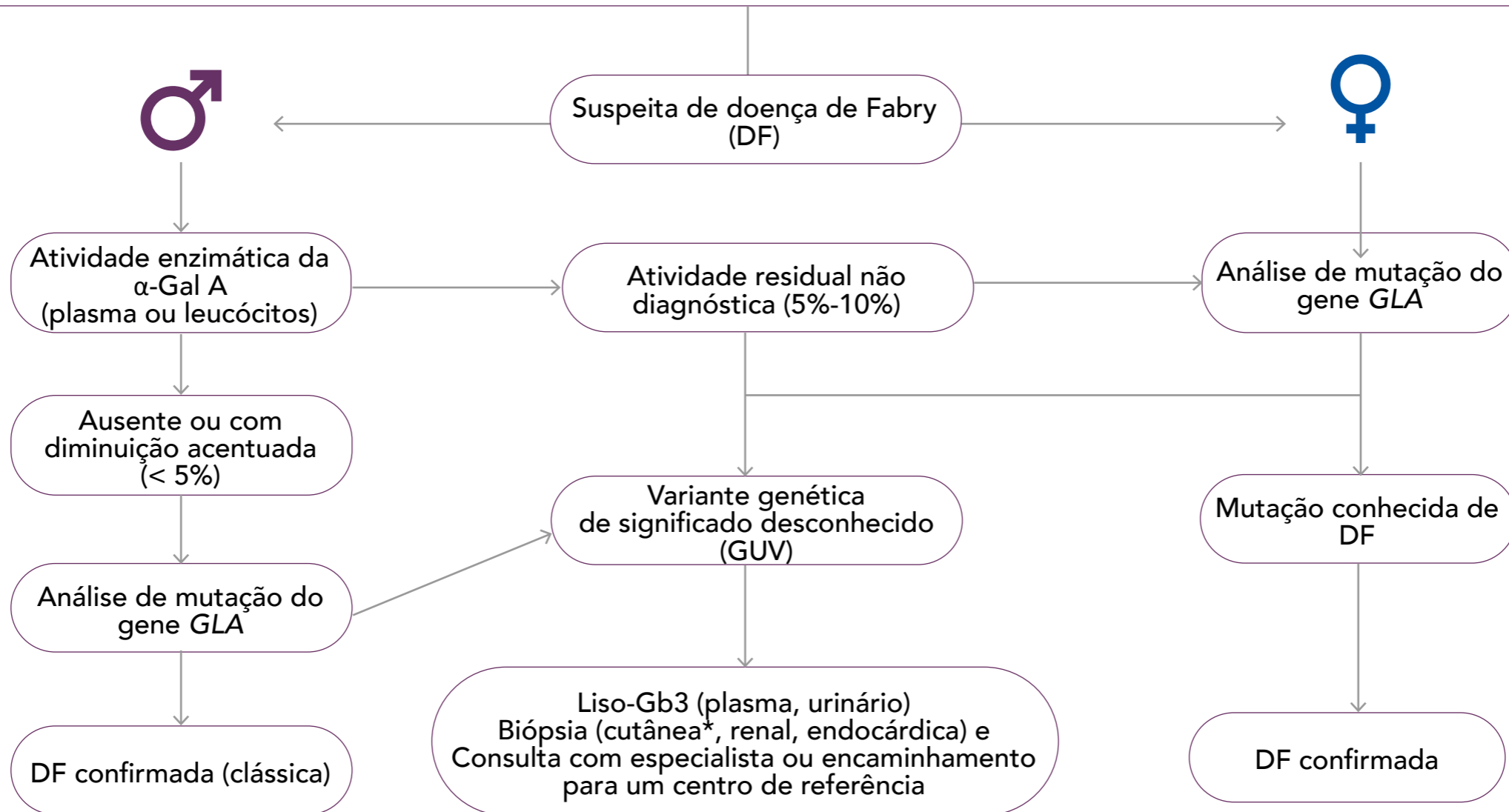
Pode ser necessária evidência de acumulação lisossomal de GL3 em **biópsias cutâneas, renais ou cardíacas**, embora invasivas, quando a interpretação da mutação genética *GLA* é desafiante e de significado patogénico desconhecido (20-22). A identificação de **inclusões lisossomais típicas** em amostras de biópsia tecidual (referidas como corpos zebra, em microscopia eletrónica) () foi sugerida como o padrão de referência do diagnóstico da doença de Fabry. No entanto, deve-se notar que as inclusões não são específicas para a DF. Podem ocorrer noutras doenças de armazenamento lisossomal, tais como a gangliosidose GM2 e a doença de Niemann-Pick, e também foram demonstradas na nefropatia por silício. Além disso, vários medicamentos, incluindo a amiodarona, a cloroquina e a hidroxicloroquina, também podem imitar a fosfolipidose da doença

de Fabry (23). Inversamente, o nível de Gb3 pode ser aumentado na ausência de inclusões lisossomais. A elevação de **Gb3 tecidual** pode ser demonstrada por imunohistoquímica numa amostra de biópsia tecidual utilizando o anticorpo anti-Gb3 ou espectrometria de massa (24).

Além disso, a **história familiar** pode prever a patogenicidade de uma VUS *GLA*. Deve procurar-se o aconselhamento de um especialista em genética e no tratamento da doença de Fabry para a interpretação da patogenicidade de qualquer VUS (1).

Padrões característicos de dor neuropática, angioqueratomas e/ou cornea verticillata podem corroborar um diagnóstico de DF (1).

Exame físico sugestivo (por exemplo, angioqueratomas, cornea verticillata) e/ou historial clínico sugestivo e/ou história familiar (padrão de hereditariedade associado ao cromossoma X) e/ou cardiomiopatia hipertrófica sem explicação (CH) ou hipertrofia VE sem explicação (>12 mm) e/ou AVC sem explicação em doentes jovens e/ou insuficiência renal sem explicação, proteinúria ou microalbuminúria



*Biópsia por punção, retirada das vilosidades, proximal (coxa: 15 cm acima da patela) e distal (perna: 10 cm acima do maléolo lateral) ou outras lesões, para avaliar depósitos de Gb3 e outras avaliações histopatológicas.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico atualizado para DF.

Fonte: adaptado de Varladi I, Rischpler C, Herrmann K, et al. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. Ther Risk Manag. 2020 Jun 22;16:551-8 (17).



Quando deve ser iniciado tratamento específico para a DF em adultos?

Tornou-se cada vez mais claro que o tratamento adequado de doentes adultos com DF deve ser direcionado para a prevenção de (maior) progressão para danos irreversíveis nos tecidos e falência orgânica. Os cuidados devem incluir tratamento específico e terapêuticas adjuvantes para tratar os sintomas que surgem devido à lesão tecidular e prevenir a progressão inespecífica da lesão tecidular. As avaliações de tratamento e acompanhamento para apreciar a resposta ao tratamento devem ser idealmente supervisionadas por um médico experiente no tratamento de doentes com DF, com o contributo de subespecialistas também com experiência em DF, como parte de uma equipa clínica multidisciplinar que, idealmente, deve incluir um neurologista, um nefrologista, um cardiologista, um internista, um oftalmologista, um dermatologista, um médico geneticista, um psicólogo, um enfermeiro e um farmacêutico (1, 25).

Em 2015, foi publicado um artigo com as recomendações de um grupo de especialistas europeus sobre o início de terapêutica de substituição enzimática (TSE) (26). O gru-

po concordou que deve ser feita uma diferenciação entre doentes do sexo masculino e feminino, e entre doentes com DF clássica e não clássica. Mais tarde, em 2018, outro grupo de especialistas internacionais em DF publicou um novo documento com recomendações especificamente para o doente adulto, chegando a conclusões semelhantes (1). Com base nestas últimas recomendações, para doentes do sexo masculino com DF clássica, o tratamento específico pode ser considerado mesmo que não apresentem sintomas ou sinais clínicos de comprometimento dos órgãos. Para a DF clássica em doentes do sexo feminino, o tratamento específico justifica-se quando se verificam sintomas. Para o resto das doentes do sexo feminino (DF clássica sem sintomas e de início tardio) e para os doentes do sexo masculino com DF de início tardio, bem como para os doentes com VUS, deve ser considerado um tratamento específico se houver evidência laboratorial, histológica ou imagiológica de lesão renal, cardíaca ou do SNC, mesmo na ausência de sintomas típicos de DF. As anomalias devem ser atribuíveis à doença de Fabry, após outras causas terem sido excluídas (ver) (1).

Tabela 2. Recomendações para o início de tratamento específico em doentes adultos com doença de Fabry.

Fonte: adaptado de Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patient. Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):416-27 (1). Usado em CC BY. Licenciado sob CC BY por Dr. Patricio Aguiar, Dr. Miguel F. Gago, Dr. María Guedes Marques, Dr. Álvaro Hermida, Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa, Dr. Tomás Pérez-Concha, Dr. José F. Rodríguez Palomares.

População de doentes adultos	Recomendações para o início de tratamento específico
Fenótipo clássico de doença de Fabry	
Doente do sexo masculino, sintomático ou assintomático.	<ul style="list-style-type: none"> • Deve considerar-se um tratamento específico que seja apropriado para todos os doentes em qualquer idade.
Doente do sexo feminino, sintomática.	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais/sintomas que sugerem comprometimento major de órgãos, justificando o início de tratamento específico: <ul style="list-style-type: none"> – Dor neuropática, crises álgicas, neuropatia da doença de Fabry. – Proteinúria/albuminúria NÃO atribuível a outras causas, evidência de insuficiência renal (pode ser necessário realizar uma biópsia renal se isolada) – AVC ou AIT. – Doença cardíaca sintomática não provocada por outras causas (dispneia, palpitações, síncope, dor torácica). – Diarreia recorrente, disfunção GI crônica e incapacitante (excluindo causas alternativas). – Intolerância ao exercício e sudação diminuída.
Doente do sexo feminino, assintomática.	<ul style="list-style-type: none"> • Deve considerar-se um tratamento específico se houver evidência laboratorial, histológica ou imagiológica de lesão renal, cardíaca ou do SNC: <ul style="list-style-type: none"> – Doença renal: diminuição da TFG ($< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ajustada para idade > 40 anos [categoria da TFG $\geq G2$], albuminúria persistente $> 30 \text{ mg/g}$ [categoria da albuminúria A2 ou A3]), fusão dos pedicelos dos podócitos ou glomerulosclerose em biópsia renal, inclusões de GL3 moderadas ou graves em vários tipos de células renais. – AVCs silenciosos, lesões da substância branca cerebral (em RM cerebral). – Doença cardíaca assintomática (cardiomiopatia ou arritmia, fibrose cardíaca em RM cardíaca com contraste).

(Continua na próxima página)

Tabela 2. Recomendações para o início de tratamento específico em doentes adultos com doença de Fabry (cont.).

População de doentes adultos	Recomendações para o início de tratamento específico
Fenótipo de doença de Fabry de início tardio ou GVUS do gene <i>GLA</i>	
Doentes do sexo masculino e feminino	<ul style="list-style-type: none"> • Deve considerar-se um tratamento específico que seja apropriado caso haja evidência laboratorial, histológica ou imagiológica de lesão renal, cardíaca ou do SNC, conforme descrito acima, mesmo na ausência de sintomas típicos de doença de Fabry. As anomalias devem ser atribuíveis à doença de Fabry; isto pode requerer avaliação histológica ou evidência bioquímica de acumulação de GL3 • Deve procurar-se o aconselhamento de um especialista em genética e no tratamento de doença de Fabry para a interpretação da patogenicidade de qualquer GVUS.
AIT, ataque isquémico transitório; RM, ressonância magnética; GVUS, variante genética de significado incerto.	

Por outro lado, para o subgrupo de início tardio, o tratamento não deve ser iniciado em indivíduos sem patologia tecidual relacionada com a doença de Fabry ou sintomas clínicos demonstráveis, particularmente em doentes do sexo feminino heterozigóticas. Estas doentes devem ser monitorizadas regularmente por uma equipa de cuidados multidisciplinares (1).

Além disso, foram discutidas considerações sobre interromper ou não iniciar um tratamento específico no documento de consenso do Grupo de Trabalho europeu para a Doença de Fabry (26) (ver) (26). No entanto, de-

ve-se notar que as consequências clínicas da interrupção do tratamento, em comparação com a continuação do tratamento, permanecem por esclarecer (1).

As decisões terapêuticas em doentes com doença cardíaca avançada devem ser tomadas numa base individual, uma vez que não existem evidências que permitam estabelecer critérios objetivos que justifiquem a interrupção ou o não início do tratamento.

Por último, os indivíduos com polimorfismos benignos, bem caracterizados, do gene *GLA* não devem ser tratados (1).

Tabela 3. Critérios recomendados para interromper ou não iniciar o tratamento específico em doentes adultos com doença de Fabry.

Fonte: adaptado de Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 27;10:36 (26).

Critérios de interrupção

- Incumprimento*.
- Não comparecimento regular (de acordo com as orientações locais) nas consultas de acompanhamento.
- Reações persistentes potencialmente fatais ou graves que não respondem à profilaxia, por exemplo, anafilaxia**.
- Pedido do doente.
- Fase terminal de DF ou outras comorbidades com uma esperança de vida < 1 ano.
- Declínio cognitivo grave associado a qualquer causa.
- Ausência de resposta durante 1 ano, quando a única indicação para um tratamento específico é dor neuropática, enquanto se está a receber o melhor tratamento de suporte (exceto para doentes do sexo masculino com doença de Fabry clássica).

Critérios para não iniciar um tratamento específico

- Fase terminal de DF ou outras comorbidades com uma esperança de vida < 1 ano
- Declínio cognitivo grave associado a qualquer causa.

* Com base nos critérios de cada médico, uma vez que não há evidência objetiva para critérios estabelecidos de incumprimento; ** Pode ser considerada uma abordagem terapêutica alternativa.

NOTA: o Migalastate não é recomendado em doentes com TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m²; DF: doença de Fabry.



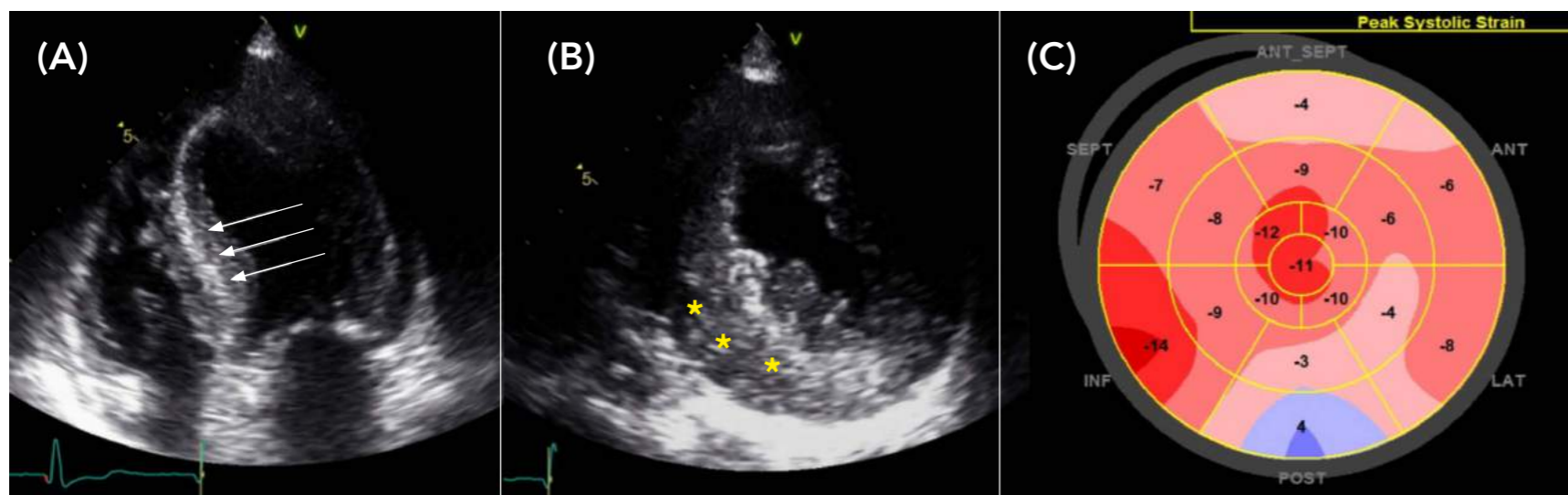
4 Como posso demonstrar comprometimento cardíaco na DF?

A evidência clínica de comprometimento cardíaco na DF pode incluir dispneia, palpitações, síncope ou angina, dependendo do tecido cardíaco comprometido. Estes sintomas surgem normalmente na doença cardíaca avançada, como consequência lesão tecidual acumulada ao longo do tempo. O desafio é identificar sinais de doença cardíaca antes do início dos sintomas ou demonstrar que os sintomas se devem à doença de Fabry (27, 28).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a marca distintiva da DF, detetada tanto por **eletrocardiografia (ECG)** (critérios de voltagem para HVE) e técnicas de imagiologia (ecocardiografia [], **ressonância magnética cardíaca [RMC]**) (29, 30). Histologicamente, a hipertrofia caracteriza-se pela ausência de desarranjo miofibrilar, inclusões lisossomais em miofibrilas e estruturas vasculares e um grau variável de fibrose, dependendo da fase da doença (31, 32).

IMAGEM 1 Imagens ecocardiográficas de um doente com DF.

Fonte: imagem cortesia do Dr. José F. Rodríguez Palomares (autor).



(A) Plano apical de 4 câmaras mostrando a presença de hiperrefringência septal compatível com o sinal binário septal (setas). (B) Hiperrefringência inferolateral compatível com fibrose neste nível (*). (C) Representação em olho de boi dos valores de strain em estágio avançado com alterações mais marcantes de strain no nível inferior lateral, na área de maior fibrose (área azul).

Anomalias no ECG

Um intervalo PR curto sem evidência de via acessória, anomalias da repolarização e sinais de HVE (critérios de voltagem e anomalias de repolarização – padrão de sobrecarga) são características precoces do ECG que precedem o desenvolvimento de anomalias estruturais evidentes no coração. Em doentes mais velhos, a bradicardia sinusal e a doença progressiva do nódulo aurículo-ventricular, feixe de His e sistema de *Purkinje* são frequentes e um marcador prognóstico adverso. A depressão do segmento ST e a inversão da onda T podem estar associadas à presença de fibrose (28).

As palpitações e arritmias são eventos adversos frequentes em doentes com doença de Fabry. As anomalias do ritmo mais frequentemente encontradas incluem taquicardias supraventriculares, fibrilação auricular e *flutter*. As arritmias ventriculares foram detetadas principalmente em fases muito avançadas da doença. Os doentes sintomáticos devem ser submetidos a monitorização *Holter* durante 24 horas para excluírem arritmias ventriculares e a necessidade de colocação de um cardioversor-desfibrilador implantável (33).

Os doentes com doença de Fabry podem apresentar síncope. As causas cardíacas de síncope incluem bloqueio AV de alto grau ou, mais raramente, obstrução dinâmica grave do trato de saída do VE (33).

Os doentes com doença de Fabry têm uma reserva de fluxo coronário significativamente reduzida (34,35). A maioria dos doentes com doença de Fabry examinados por dor torácica possuem artérias coronárias patentes.

Embora tenha sido notificado comprometimento valvular pulmonar, as alterações valvulares encontram-se quase exclusivamente nas válvulas cardíacas esquerdas, provavelmente devido às tensões hemodinâmicas mais elevadas no lado esquerdo do coração (33,36). Isto resulta em espessamento e deformação valvular. As lesões valvulares regurgitantes são geralmente ligeiras a moderadas e apenas raramente requerem correção cirúrgica (3 casos em 752 doentes incluídos no FOS).

Ressonância magnética cardíaca (RMC)

É uma ferramenta importante para avaliar o comprometimento cardíaco na DF, não apenas para avaliar a massa do VE com precisão, mas para obter informações adicionais e valiosas através de (28):

Realce tardio com gadolínio (RTG) []

Com a utilização de meios de contraste de gadolínio, a RMC permite visualizar a fibrose miocárdica tipicamente distribuída pelo mesomiocárdio da parede posterolateral (28). Em alguns doentes, em particular, do sexo feminino,

são detetáveis áreas de fibrose de substituição antes do desenvolvimento de HVE significativa. A detecção de fibrose permite identificar doentes com maior risco de eventos cardíacos adversos (37), nomeadamente arritmias ventriculares, e está associada a um pior prognóstico, mesmo durante o tratamento específico da doença (28).

Sequência de mapeamento T1 []

Para identificar as fases iniciais da doença (38,39). Os valores nativos de T1 diminuem significativamente no início da doença de Fabry (40). Sabe-se que os lípidos possuem um

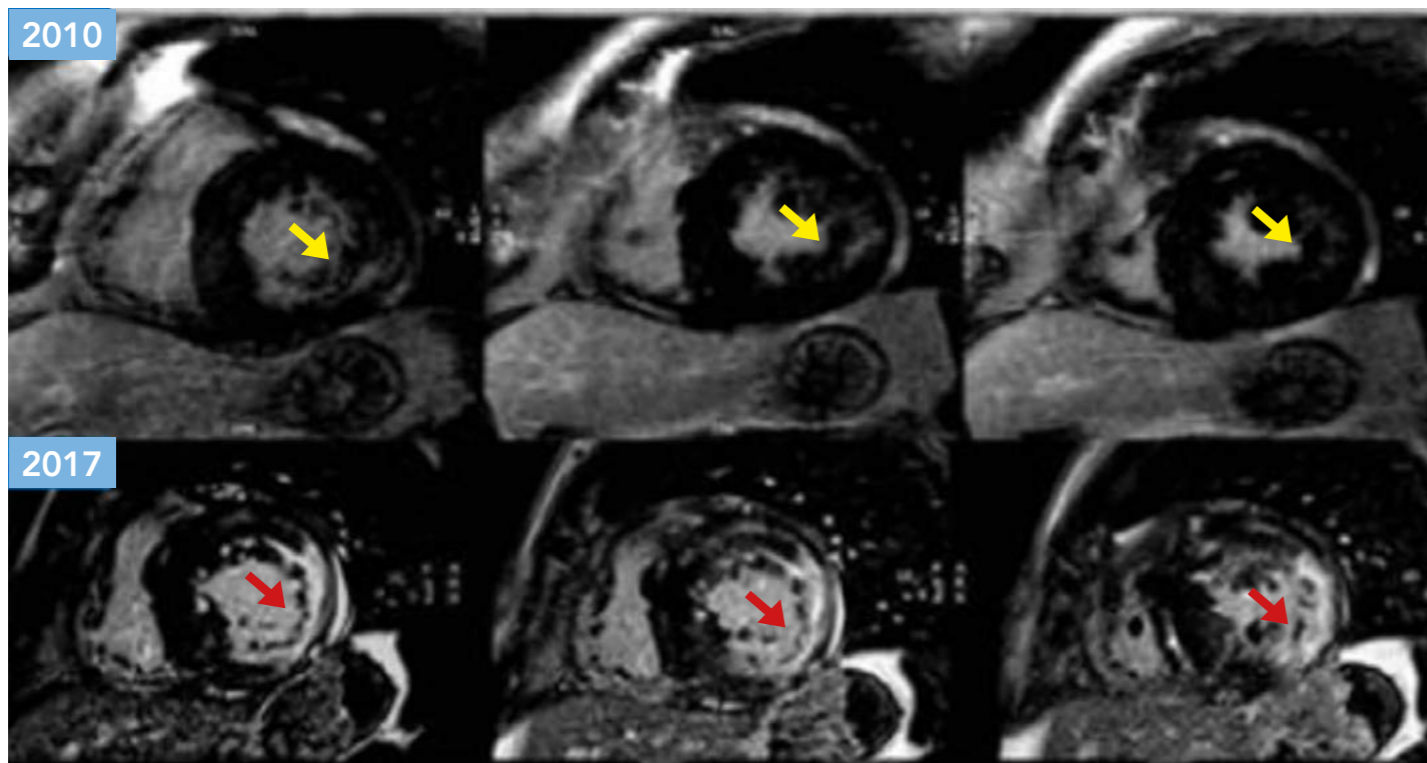
T1 muito baixo, pelo que o armazenamento de glicoesfingolípidos no miocárdio pode ser detetado antes do desenvolvimento de HVE (28,38).

Sequência de mapeamento T2

Têm demonstrado a sua relevância na doença de Fabry, pois permitem identificar a presença de edema e inflamação miocárdica que podem ser uma das possíveis etiologias de fibrose miocárdica na doença de Fabry. Ao analisar essas sequências, observamos a presença de um aumento no T2 nativo em relação aos controlos (41).

IMAGEM 2 Imagens de realce tardio de eixo curto de um doente com DF.

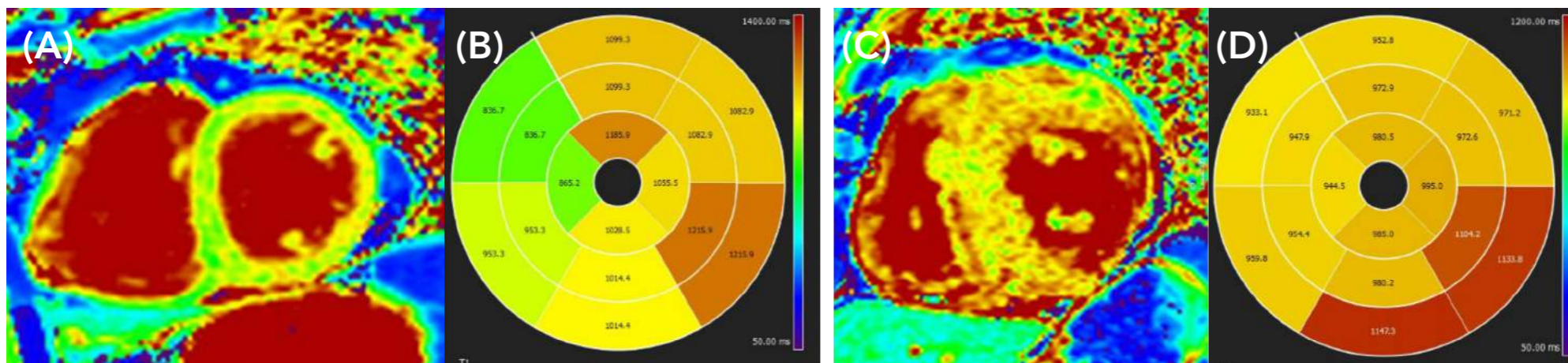
Fonte: imagem cortesia do Dr. José F. Rodríguez Palomares (autor).



Presença de hipertrofia concêntrica e presença de realce tardio pelo gadolínio ao nível da face inferior-lateral (setas amarelas). Evolução do paciente de 2010 a 2017. Destaca-se a presença de aumento de fibrose e adelgaçamento da parede (setas vermelhas).

IMAGEM 3 Mapeamento T1 em dois doentes com DF em diferentes estágios.

Fonte: imagem cortesia do Dr. José F. Rodríguez Palomares (autor).



Mapas (A e C) e representação de vigias (B e D). As imagens A e B mostram um paciente em estágio inicial, sem HVE. Destacam-se a presença de baixos valores de T1 (cor verde) no nível septal e altos valores de T1 (marrom) no nível inferior-lateral. As imagens C e D correspondem a um paciente em estágio avançado da doença. Observa-se a pseudonormalização dos valores de T1 ao nível septal (de verde para amarelo) e aumento da fibrose lateral inferior (marrom escuro).

Imagiologia com Doppler tecidual (TDI) e speckle tracking

Podem ser potencialmente úteis na deteção de doença subclínica (ou seja, antes do desenvolvimento de HVE):

- As velocidades sistólicas e diastólicas do Doppler tecidual no anel mitral diminuem nos casos com HVE, mas podem sobrepor-se aos limites normais nas fases iniciais da doença (28). A TDI também demonstrou identificar as fases iniciais de várias cardiomiopatias, incluindo a DF (42).
- Verificou-se que o *strain* e o *strain rate* do miocárdio encontram-se reduzidos em doentes com DF, em comparação com as pessoas saudáveis (43). O *strain* e o *strain rate* do miocárdico são geralmente anómalos em doentes com HVE, em particular, no segmento basal posterolateral do VE, por vezes com espessamento pós-sistólico []. Estes resultados podem, em alguns casos, preceder o desenvolvimento de HVE significativa e podem estar correlacionados com a limitação funcional (28).

Troponinas cardíacas

As **troponinas cardíacas** são biomarcadores bem validados de lesão dos cardiomiocitos. Dois estudos que avaliaram o desempenho da troponina I como biomarcador de cardiomiopatia na DF, demonstraram que este analito estava elevado ($\geq 0,04$ ng/ml) em 21%–37% dos doentes, com uma precisão diagnóstica muito elevada para HVE ou RTG na RMC (44,45). A troponina T de alta sensibilidade foi avaliada numa grande coorte de 75 doentes e verificou-se que estava elevada (> 14 ng/l) em 40% da coorte, sendo que 97% desses 40% tinham evidência de RTG na RMC (o volume miocárdico com RTG foi o único fator independentemente associado à elevação da troponina na análise de regressão logística multivariada). No entanto, a hs-troponina não é um biomarcador útil de comprometimento cardíaco precoce para a cardiomiopatia na DF, pois apenas aumenta nas fases avançadas da cardiomiopatia da DF (46).

N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B plasmático (NT-proBNP)

Tem um papel estabelecido na determinação do diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca (47,48). O NT-proBNP foi avaliado como um biomarcador do comprometimento cardíaco precoce na DF em duas coortes relativamente grandes de 89 e 117 doentes com DF. Em ambos os estudos, verificou-se uma correlação significativa entre o NT-proBNP e os parâmetros de disfunção diastólica e espessura da parede do VE; além disso, tem uma boa precisão diagnóstica na previsão de resultados ecocardiográficos anómalos e pode ser um marcador sensível na deteção de alterações precoces no comprometimento cardíaco, tais como disfunção diastólica (49,50). Outros estudos demonstraram que o NT-proBNP encontra-se significativamente mais elevado em doentes com RTG na RMC, em comparação com os doentes sem RTG, e que existe uma correlação significativa entre as medições do NT proBNP e a quantidade de RTG (51,52).

Tabela 4. Resumo dos testes cardíacos úteis na cardiomiopatia na DF.

Fonte: elaboração própria.

Testes	Utilidade	Resultado
Ecocardiografia (convencional).	Padrão de referência para avaliar a morfologia e função cardíaca.	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de hipertrofia VE (IVS > 12 mm) sem causa secundária e aspeto "binário"* do miocárdio. • Pressões elevadas de enchimento do VE, avaliadas pela razão E/e', estão associadas a prognóstico desfavorável (53).
Imagiologia com Doppler tecidual (TDI).	Função cardíaca.	Presença de Sa septais e/ou laterais < 10 cm/seg de alta sensibilidade e especificidade para identificar doentes com uma mutação positiva mesmo sem HVE. Presença de Ea septais < 8 cm/seg e laterais < 10 cm/seg de alta sensibilidade e especificidade para prever o comprometimento cardíaco (54).
<i>Strain e strain rate por speckle tracking</i> (ecocardiografia).	Função cardíaca.	Uma deformação segmentar (deformação longitudinal) < -12,5% à está associada à fibrose observada na ressonância magnética com LGE com uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 97% (55).
RMC + RTG.	Morfologia e função.	HVE concêntrica com fibrose inferolateral (RTG) (56).
Mapeamento T1 (RMC).	Caracterização tecidual.	Valor de T1 nativo baixo no nível septal e geralmente elevado no nível inferior-lateral (zona de fibrose) (38).
Mapeamento T2 (RMC).	Caracterização tecidual.	Valor de T2 nativo elevado predominantemente no nível lateral (edema/inflamação) (41).
Troponina.	Lesão cardíaca.	Concentrações plasmáticas elevadas em estágios intermediários ou avançados (46).
NT-proBNP.	Disfunção cardíaca.	Concentrações plasmáticas elevadas em estágios avançados e/ou com disfunção diastólica acentuada (47).
ECG.	Condução cardíaca.	Intervalo PR curto (precoce). Sinais de HVE. Depressão ST. Inversão da onda T (57).

IVS: septo interventricular; Sa: velocidades sistólicas; Ea: velocidades diastólicas precoces; *sinal binário: o sinal binário caracteriza-se por uma camada endocárdica brilhante e hiperecogénica de adjacente do septo interventricular.



5 Como posso demonstrar comprometimento renal na DF?

O comprometimento renal segue a deposição de Gb3 em todos os tipos de células renais e caracteriza-se por uma doença progressiva que geralmente resulta em doença renal terminal.

Além dos resultados histológicos, a albuminúria, seguida de proteinúria (geralmente subnefrótica) e a redução da TFG são os únicos marcadores de disfunção renal na DF e os fatores de prognóstico mais importantes de progressão da doença renal em doentes adultos com doença de Fabry (58). As inclusões em células renais carecem de valor prognóstico, enquanto lesões inespecíficas, tais como a esclerose glomerular e fibrose tubulointersticial, estão associadas a pior prognóstico, mesmo em doentes tratados. Por isso, infelizmente, o tratamento específico é, geralmente, adiado até ocorrer proteinúria ou mesmo comprometimento evidente de órgãos, quando a reversibilidade dos danos renais é difícil de alcançar e o prognóstico é mau (26,58-60).

Albuminúria

A albuminúria continua a ser o melhor marcador existente para detetar comprometimento renal precoce. No caso de doentes em risco de DF, qualquer albuminúria, deve ser considerada suspeita (8). A proteinúria progride e correlaciona-se com a diminuição da função renal, por exemplo, os doentes do sexo masculino com doença de Fabry com proteinúria > 1 g/24 h tiveram uma diminuição anual maior da função renal ($-6,9$ ml/min/1,73 m²) do que os doentes com proteinúria entre 0,1 e 1 g/24 h ($-2,2$ ml/min/1,73 m²) e os doentes com proteinúria $< 0,1$ mg/24 h ($-0,6$ ml/min/1,73 m²). A terapêutica com fármacos antiproteinúricos, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos recetores da angiotensina (BRA), deve ser adicionada ao tratamento específico da doença de Fabry, uma vez que a redução da proteinúria é um objetivo principal e não responde rapidamente (ou não responde de todo) ao tratamento específico para a DF (8).

TFG

A equação DRC-EPI de creatinina (2009) é a equação recomendada para estimar a TFG em adultos com DF (61-63).

O tratamento é, na melhor das hipóteses, eficaz apenas no estadio 1 ou 2 da DRC, antes da deterioração da função renal ou do início da proteinúria evidente, uma vez que não reduz a proteinúria per se (8).

Microscopia urinária

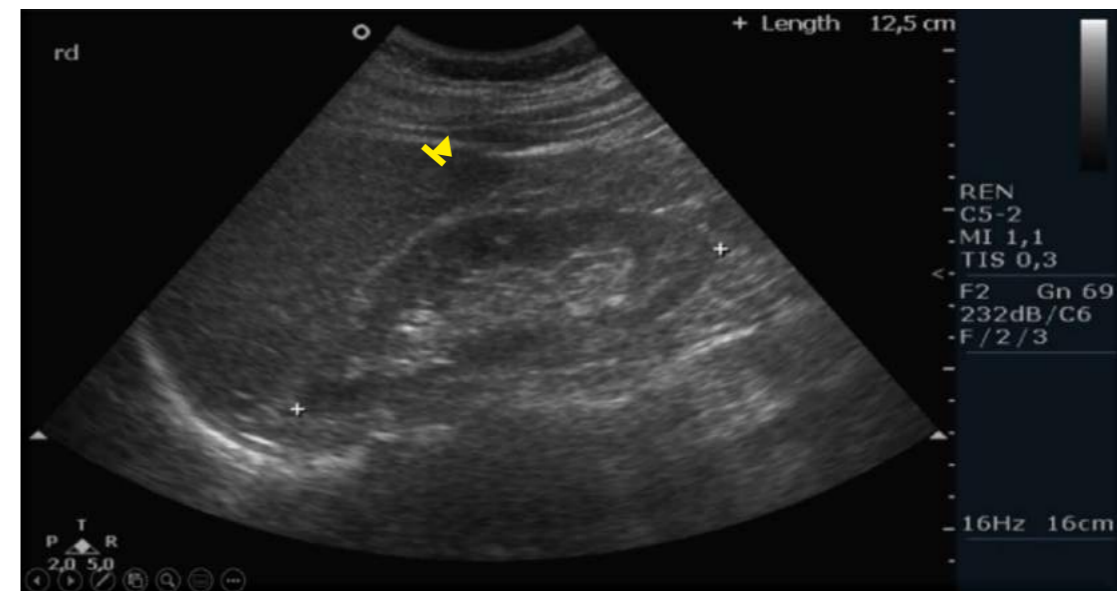
Tem algumas limitações, pois o seu valor diagnóstico não está bem estabelecido em doentes com fenótipos atenuados (principalmente no sexo feminino), a maioria dos resultados não são patognomónicos de DF e o seu valor prognóstico necessita de mais evidências (64). No entanto, células de amora com “corpos de cruz de Malta” característicos podem ser detetadas nos sedimentos urinários de doentes com doença de Fabry sob um microscópio com luz polarizada (65). A podocitúria pode ser um biomarcador importante e precoce de nefropatia na doença de Fabry. No entanto, carece de standardização laboratorial, pelo que atualmente apenas é utilizada para fins de investigação (64).

Quistos parapiélicos []

A presença de **quistos parapiélicos** (Imagem 4) tem sido associada à DF e referida na literatura como uma possível característica do seu comprometimento renal (66,67). A evidência actual sugere que embora até à data os quistos parapiélicos não possam ser considerados um sinal patognomónico de DF, a sua presença deve alertar tanto nefrologistas como radiologistas para considerar o diagnóstico de DF, em especial, em indivíduos com história familiar pouco clara de doença renal e quando outros estigmas da doença são evidentes (64).

IMAGEM 4 Quistos parapiélicos num caso de DF.

Fonte: imagem cortesia da Dr. María Guedes Marques (autor).



Biópsia renal []

Indicações para a realização de biópsia renal incluem:

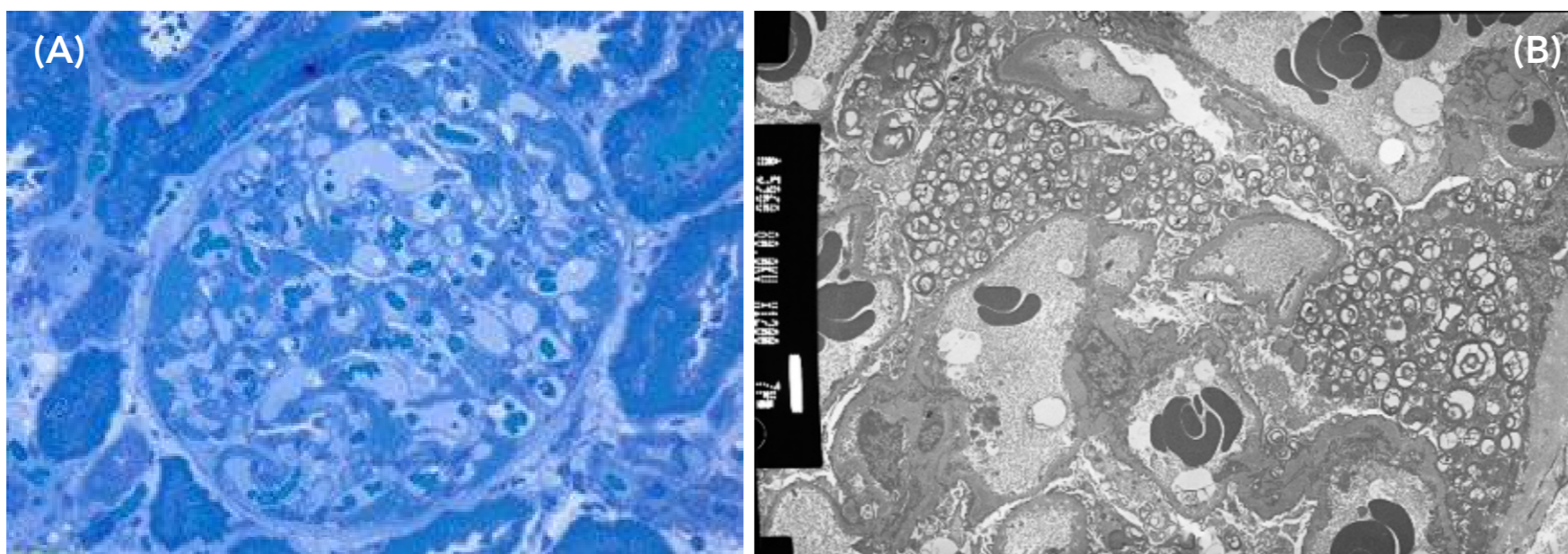
- Confirmar o diagnóstico de DF: nos ajuda a confirmar a patogenicidade de um GVUS.
- Em pacientes já com diagnóstico de DF, permite descartar que o envolvimento renal seja decorrente de outras causas e mostrar envolvimento precoce pela DF mesmo na ausência de albuminúria, pois o apagamento dos pedicelos dos podócitos precede a albuminúria patológica.

- Em pacientes tratados, é útil no caso de uma resposta inesperada e insatisfatória ao tratamento específico da doença e para identificar uma possível comorbilidade renal se houver uma diminuição súbita da função renal, um aumento rápido da proteinúria ou uma síndrome nefrótica clínica.

As biópsias renais realizadas por profissionais qualificados com orientação imagiológica moderna estão a tornar-se cada vez mais seguras na prática de rotina. É recomendado avaliar se os benefícios deste procedimento invasivo superam os riscos (1).

IMAGEM 5 Biópsia renal de DF.

Fonte: imagem cortesia da Rita Theias Manso, Dpto de Anatomia patológica, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca (Portugal).



(A) Visão histológica das inclusões por coloração com azul de toluidina por microscopia de luz.
(B) Visão histológica de corpos lamelares (ou corpos de zebra) por microscopia eletrônica.

Tabela 5. Resumo dos testes renais úteis na nefropatia da DF.

Fonte: elaboração própria.

Testes	Utilidade	Resultado
Albumina normalizada para creatinina numa amostra de urina fresca da manhã.	Valor diagnóstico.	Elevado (acima de 30 mg/dia) (8).
Proteinúria.	Valor prognóstico.	Os níveis de proteinúria estão correlacionados com uma diminuição da TFG, sendo esperado um mau resultado renal com níveis superiores a 1 g/24 h (8).
Creatinina sérica.	Valor prognóstico.	Reflete a função renal (TFGe DRC-EPI de creatinina 2009) (63).
Taxa de filtração glomerular.	Valor prognóstico.	O tratamento é, na melhor das hipóteses, eficaz apenas na Fase 1 ou 2 da DRC, antes da deterioração da função renal (8).
Depósitos de Gb3 em células renais (biópsia).	Valor diagnóstico.	Presença de inclusões em microscopia luminosa ou eletrónica (corpos "zebra" lamelares) (64).
Microscopia urinária.	Valor diagnóstico.	Células de amora e cruz de Malta (64).
Quistos parapiélicos [].	Valor diagnóstico.	A sua deteção foi associada a nefropatia da DF (64).



Como posso demonstrar comprometimento neurológico na DF?

No tecido cerebral, o armazenamento primário de Gb3 ocorre nas células endoteliais e do músculo liso vascular (68), mas é também responsável pela deposição glial e pela balonização neuronal nas regiões corticais e nos núcleos profundos (69-71). No sistema nervoso periférico foi identificada acumulação de glicolípidos nos gânglios das raízes dorsais, nos gânglios simpáticos e nas células endoteliais dos vasos sanguíneos das fibras nervosas (72,73).

Os sintomas do sistema nervoso central (SNC) podem variar entre muito ligeiros a graves, incluindo manifestações relacionadas com eventos cerebrovasculares agudos e/ou crónicos em territórios vasculares anteriores e posteriores, alterações na circulação posterior, dor neuropática, disfunção cocleovestibular e diferentes níveis gravidade de disfunção cognitiva e sintomas psiquiátricos (74).

Microangiopatia de pequenos vasos

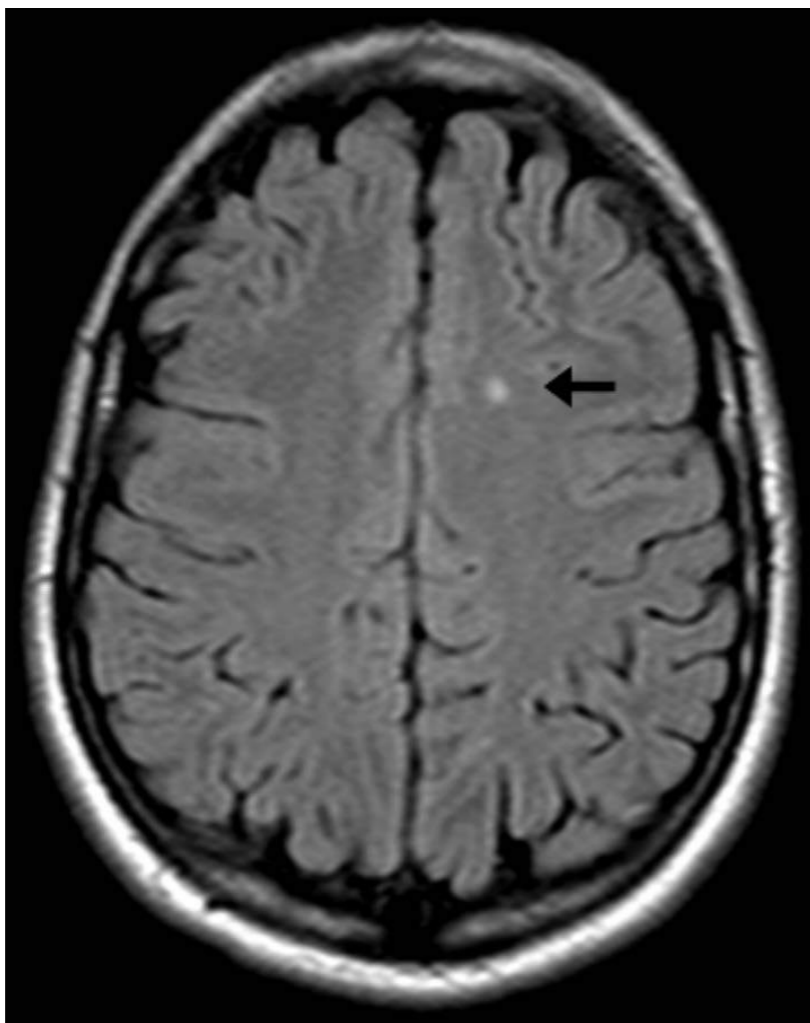
Esta é a expressão mais comum de vasculopatia cerebral na DF. Manifesta-se como AVC subcortical ou, mais

frequentemente, como **hiperintensidades da substância branca (WMH)** assintomáticas []. De facto, até 80% dos doentes com DF apresentam um grau variável de comprometimento da substância branca (WM) periventricular, profunda e/ou subcortical (75,76).

As lesões da WM (WML) na DF ocorrem mais precocemente em comparação com o esperado para a população em geral (76,77). Numa grande coorte de história natural da DF de início tardio, com 203 doentes com mutação p.F113L (78), as WML foram identificadas antes dos 30 anos de idade, afetando 11,1% dos homens e 26,9% das mulheres com menos de 30 anos de idade []. A presença de WML aumentou progressivamente com a idade, tornando-se um achado universal em homens e mulheres com mais de 70 anos de idade, achados estes em concordância com o reportado em outra coorte de DF de início tardio com a mutação p.N215S (79). Estas observações reforçam a hipótese da existência de lesão cerebral insidiosa, desde idade jovem, bem como a importância do início precoce de tratamento na DF na expectativa de redução da incidência e carga de WML.

IMAGEM 6 RM de cérebro mostrando lesão na substância branca (lesão hiperintensa no centro semioval esquerdo em T2 e FLAIR sem alteração da sequência em T1 e sem restrição de difusão) em mulher jovem com DF, na ausência de fatores de risco cardiovasculares ou outras comorbidades.

Fonte: imagem cortesia do Dr. Miguel F. Gago (autor).



As WMH são definidas como anomalias de sinal hiperintenso da substância branca profunda na Ressonância Magnética (RM) cerebral, preferencialmente em torno dos ventrículos, e nas imagens ponderadas em FLAIR e T2 sem centro hipointenso (80), não imputáveis a acidente cerebrovascular focal agudo, podendo ser silenciosas e/ou sem sinais neurológicos focais (81).

Assim, a **RM cerebral** é a técnica imagiológica padrão para avaliar o atingimento do SNC na DF (82). Com o intuito de uma análise volumétrica das WML, são frequentemente utilizados métodos de avaliação volumétrica semi-automatizada quantitativa da WML na RM cerebral (76).

A **hiperintensidade do pulvinar**, originalmente considerada patognomônica da DF, deve ser considerada como um achado neurorradiológico muito raro em doentes com DF (82). A sua incidência real foi recentemente estabelecida em cerca de 3% dos casos de DF, com uma clara predileção por doentes do sexo masculino com compromisso da função renal (83), sendo raramente identificado em doentes do sexo feminino (84).

A WML tem sido associada a maior risco de AVC, pior resultado pós-AVC e maior incapacidade funcional nos idosos (85-87). Desta forma, é desejável uma avaliação periódica neuroimagiológica na DF, não só detetando AVC silenciosos, mas também quantificando a WML, que pode servir como marcador de progressão da doença, suporte de de-

cisão de início de terapêutica e um potencial marcador de melhoria pós intervenção terapêutica (77).

As **alterações do sistema de circulação posterior** incluem alongamento, tortuosidade, ectasia difusa e/ou dilatação aneurismática focal das artérias vertebrais e basilares (dolicoectasia), detetáveis através de uma **angiografia por RM por tempo de voo (TOF)** (88).

Surdez neurosensorial

A **surdez neurosensorial** é particularmente frequente na DF, tanto de início precoce como de início tardio, sendo que os doentes apresentam piores limiares auditivos, ajustados à idade, em todas as frequências analisadas em comparação com a população normal (2). Os doentes podem desenvolver perda auditiva neurosensorial progressiva e acelerada, principalmente em frequências altas, no início da vida e tão precocemente como 30 anos de idade (78).

Dor neuropática das extremidades

A dor neuropática das extremidades (frequentemente referida como acroparestesia) é um sintoma precoce na DF; é frequente no doentes do sexo masculino, com frequência mais variável, entre 10% a 90%, nos doentes do sexo feminino.

Dois tipos de dor ocorrem frequentemente na DF clássica: dor crónica nas mãos e nos pés e ataques de dor episódica graves, também referidos como “crises de Fabry”. As crises de Fabry caracterizam-se por fortes dores de “queimadura” com origem nas extremidades e que irradiam para dentro para os membros e podem ser provocadas por febre, exercício, fadiga, stresse e mudanças rápidas na temperatura. Em contrapartida, a dor crónica é frequentemente descrita como dor de “queimadura”, lancinante ou em forma de formigueiro, com uma intensidade mais variável, tanto de intensidade baixa como muito grave.

A neuropatia de pequenas fibras na DF está associada a um aumento do limiar de perceção de estímulos frios e quentes, bem como à dor causada pelo calor (89). As funções das grandes fibras (vibração e sensação de posição) estão geralmente intactas e, por conseguinte, a velocidade de condução nervosa periférica é normal, a menos que se desenvolva neuropatia de compressão (90), como o síndrome de túnel cárpico.

Foram desenvolvidos vários questionários de dor na DF, que podem ser úteis na decisão de início de tratamento dirigido à dor neuropático ou tratamento de DF, bem como na monitorização do tratamento (91-93).

Hipoidrose/anidrose

A hipoidrose/anidrose é uma manifestação frequente e precoce na DF, com uma prevalência mais elevada no sexo masculino. A hiperidrose é muito menos frequente, sen-

do aparentemente mais frequente no sexo feminino, com relatos de frequência em 14,5% nas mulheres (36 dos 248 doentes) e 4,1% dos homens (12 dos 291 doentes) na base de dados do estudo FOS (89).

Tabela 6. Resumo dos testes do sistema nervoso central e periférico (SNC e SNP) úteis para a DF.

Fonte: elaboração própria.

SNC	Resultados	Testes
Doença cerebrovascular.	<ul style="list-style-type: none"> • AVC agudo. • Hiperintensidades da matéria branca. • Micro-hemorragias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tomografia computadorizada em contexto agudo (94). • RM (sequências ponderadas em T2 e FLAIR) (76). • RM (imagiologia ponderada em suscetibilidade) (95).
Arteriopatia cerebral.	Dolicoectasia.	Angiografia por RM por TOF (88).
SNP	Resultados	Testes
Neuropatia.	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia de pequenas fibras. • Avaliação da dor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Testes sensoriais quantitativos (QST) (96). • BPI (93), FPQ (91), FabryScan (92).
Função sudomotora.	Anidrose; hipo-hidrose; hiperidrose.	Teste de reflexo de axônio. sudomotor quantitativo (QSART) Sudoscan (97).
Disautonomia.	Disautonômico.	Teste de inclinação, manobra de Valsalva (fase II), respiração profunda (98).
Aparelho auditivo.	Perda auditiva neurossensorial progressiva.	Testes audiológicos (99).



Que outras manifestações podem acrescentar evidências de comprometimento de órgãos pela DF?

Manifestações oculares

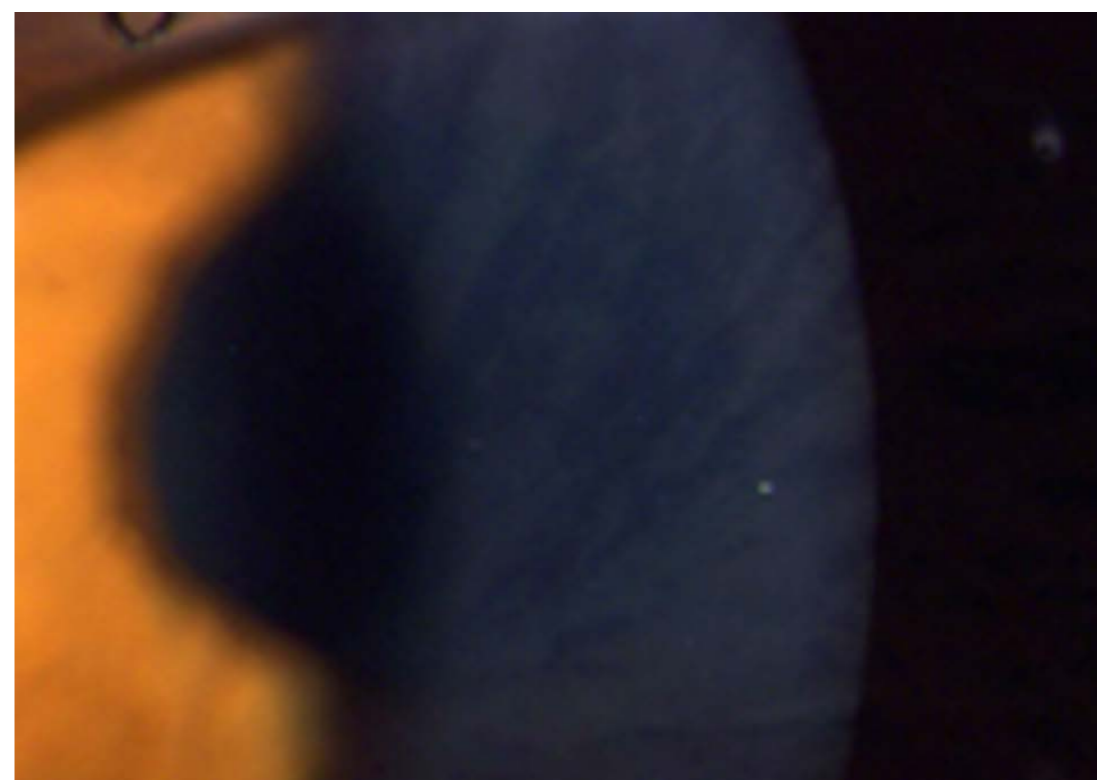
As manifestações oculares estão entre os primeiros sinais observáveis da presença da doença, mesmo antes do nascimento (100), e são facilmente identificadas através de um exame com lâmpada de fenda regular realizado por um oftalmologista. Uma característica prevalente é a presença de depósitos na córnea, com um padrão em forma de espiral. Esta queratopatia é conhecida como *cornea verticillata* (101) (). Define e é uma marca distintiva do fenótipo clássico, sendo muito pouco frequente nos fenótipos de início tardio (). Embora menos específica, uma neblina corneal difusa também pode ser encontrada em conjunto com depósitos da córnea (102). Nenhuma das manifestações está habitualmente associada a qualquer perda de acuidade visual.

A opacificação da lente (catarata de Fabry)

é menos patognomónica do que a *cornea verticillata* e a sua prevalência também é menor. Apresenta-se como uma opacidade subcapsular ao longo das linhas de sutura pos-

IMAGEM 7 Córnea *verticillata*.

Fonte: imagem cortesia do Dr. Filipe Mira, Oftalmologia (Portugal).



terior da lente, muito semelhante à catarata induzida por cortisona ou às que se seguem a um traumatismo craniano. Este tipo de catarata torna-se visualmente perturbador

logo após o seu início e os doentes desenvolvem elevada sensibilidade à luz e acuidade visual reduzida (103). Uma segunda manifestação da catarata relaciona-se com a presença de um depósito branco, em forma de cunha e linear na área subcapsular anterior da lente (101), cobrindo geralmente todos os quadrantes. Estão menos associadas a perturbações visuais e podem não ser visíveis no exame com lâmpada de fenda sem uma midríase da pupila.

Tortuosidade dos vasos sanguíneos

A **tortuosidade dos vasos sanguíneos** surge como consequência da alteração da arquitetura natural dos vasos por acumulação de substrato no endotélio vascular (104). Os hemizigotos são quase todos afetados por este sinal clínico após os 30 anos de idade, enquanto pelo menos 50% dos heterozigotos apresentam uma manifestação semelhante (104). A tortuosidade pode ser observada na conjuntiva bulbar, na retina e na superfície externa da pálpebra superior (105).

Acumulação de substrato na glândula lacrimal

A acumulação de substrato na glândula lacrimal promove a **secura ocular**, sentida por 50% dos doentes com doença de Fabry (107).

Manifestações cutâneas

Angioqueratomas

Os angioqueratomas são lesões vasculares benignas da pele caracterizadas pela proliferação de vasos sanguíneos dilatados na derme superior. Ocorrem quando a acumulação de Gb3 nas células endoteliais dérmicas leva à protuberância do vaso e incompetência da parede do vaso, seguida por ectasia secundária. São as principais lesões cutâneas verificadas em doentes com fenótipo clássico com doença de Fabry e podem ser o sinal físico mais precoce da doença, aparecendo em crianças entre os 5 e os 15 anos (idade média, 13,5 anos) (108,109).

Embora qualquer região da pele possa ser afetada, as lesões geralmente localizam-se na zona do calção (desde o umbigo até à parte superior das coxas) (110).

Linfedema

Anderson citou o **linfedema** como um sinal clínico da doença de Fabry na descrição original da doença. O linfedema também ocorre noutras doenças de armazenamento lisossomal como a doença de Kanzaki (deficiência de α -N-acetilgalactosaminidase). Na ausência de terapêutica, o linfedema na doença de Fabry pode ser complicado por erisipelas, com risco de infeção sistémica (6).

Sintomas gastrointestinais (GI)

Alguns sinais de início precoce que aparecem na infância geralmente permanecerão presentes durante a idade adulta e, entre eles, o envolvimento gastrointestinal é uma manifestação frequente, mas subdiagnosticada na DF. Os doentes podem queixar-se de dor abdominal (muitas vezes depois de comer), diarreia, náuseas e vômitos, que são uma causa significativa de anorexia. Estes sintomas GI podem estar relacionados com a deposição de Gb3 nos gânglios

autonómicos dos vasos sanguíneos intestinais e mesentéricos. A síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia (SII-D) é um diagnóstico diferencial (6).

Envolvimento ósseo

O **envolvimento ósseo** foi confirmado numa grande coorte de 53 doentes, nos quais estava presente osteopenia em aproximadamente 50% dos casos (6).



Que tratamentos específicos estão disponíveis para a DF?

O tratamento específico disponível para a DF baseia-se na terapêutica de substituição enzimática (TSE) e na terapêutica com *chaperone* migalastate. A TSE está disponível

como agalsidase α e agalsidase β . A terapêutica com migalastate está indicada em doentes com mutações *GLA* alteráveis, detalhadas no RCM do produto.

Tabela 7. Terapêuticas específicas disponíveis para DF (com base no RCM).

Fonte: elaboração própria. Consultar o RCM para obter informações completas (111-113).

	Agalsidase α	Agalsidase β	Migalastate
Indicações terapêuticas.	Indicado para terapêutica de longa duração de substituição de enzimas em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (insuficiência de α -galactosidase A).	Indicado para a terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência da α -galactosidase A). Indicado em adultos, adolescentes e crianças com mais de 8 anos de idade.	Indicado para o tratamento de longa duração de adultos e adolescentes a partir dos 16 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de α -galactosidase A) e que possuam uma mutação suscetível (consultar os quadros na secção 5.1 do RCM) (113).
Contraindicações.	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

(Continua na próxima página)

Tabela 7. Terapêuticas específicas disponíveis para DF (com base no RCM) (cont.).

	Agalsidasa α	Agalsidasa β	Migalastate
Posologia.	Administrado a uma dosagem de 0,2 mg/kg de peso corporal, em semanas alternadas, por perfusão por via intravenosa, durante 40 minutos.	1 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez cada 2 semanas sob a forma de uma perfusão intravenosa. O ritmo inicial de perfusão não deve ser superior a 0,25 mg/min (15 mg/hora) de modo a minimizar a potencial ocorrência de reações associadas com a perfusão. Depois da tolerância do doente estar estabelecida, o ritmo de perfusão pode ser aumentado gradualmente nas perfusões subsequentes.	123 mg migalastate (1 cápsula) em dias alternados, à mesma hora do dia. Não deve ingerir alimentos num período de, pelo menos, 2 horas antes e 2 horas após a toma de migalastate.
Eficácia clínica e segurança.	Avaliado em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo e em estudos de extensão abertos, num total de quarenta doentes adultos.	Avaliado em dois estudos com dupla ocultação controlados por placebo e num estudo de extensão aberto em doentes adultos do sexo masculino e do sexo feminino.	Avaliado em adultos em dois ensaios principais de Fase III aleatorizados (um controlado por placebo em dupla ocultação e outro aberto e controlado por comparador ativo [ERT]) e duas extensões de rótulo aberto (OLE).

(Continua na próxima página)

Tabela 7. Terapêuticas específicas disponíveis para DF (com base no RCM) (cont.).

	Agalsidasa α	Agalsidasa β	Migalastate
Resumo do perfil de segurança. (Reações adversas muito frequentes)	As reações adversas mais frequentemente notificadas foram reações associadas à perfusão que ocorreram em 13,7% dos doentes adultos tratados com agalsidasa alfa em ensaios clínicos. A maioria dos efeitos indesejáveis foi ligeira a moderada, em termos de gravidade. As reações adversas muito frequentes incluíram cefaleias, afrontamento, náuseas, arrepios, pirexia, dor e mal-estar, fadiga. Foi notificada hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.	Os casos de reações de hipersensibilidade imediata (Tipo 1) foram notificados num número reduzido de doentes. As reações adversas muito frequentes incluem arrepios, pirexia, sensação de frio, náuseas, vômitos, cefaleias e parestesias. Sessenta e sete por cento (67%) dos doentes manifestaram, pelo menos, uma reação associada à perfusão. No período pós-comercialização foram notificadas reações anafiláticas.	A reação adversa mais frequente foi cefaleia, sentida por cerca de 10% dos doentes que receberam migalastate.
Particularidades	Foi observada uma resposta de anticorpos IgG de titulação baixa em aproximadamente 24% dos doentes do sexo masculino tratados com agalsidase α .	A maioria dos doentes desenvolveu anticorpos IgG, geralmente no prazo de 3 meses após a primeira perfusão com agalsidase β .	Não recomendado em doentes com TFG inferior a 30 ml/min/1,73 m ²



Como monitorizo a evolução do meu doente com doença de Fabry?

Sendo uma doença multissistêmica, todos órgãos devem ser cuidadosamente avaliados na avaliação inicial basal aquando do diagnóstico. Posteriormente, os doentes devem ser monitorizados com intervalos regulares mínimos de 12 meses, para deteção de progressão clínica. Nos doentes mais graves, a monitorização pode ser mais frequente (a cada 3-6 meses) e deve depender de cada caso individual (ver [Tabela 1](#)).

Em doentes do sexo feminino, a correlação entre genótipo, fenótipo e prognóstico não é clara. A este respeito, os métodos de avaliação da inativação assimétrica do cromossoma X são promissores (7). De forma geral, as doentes do sexo feminino devem ser avaliadas e monitorizadas de forma semelhante à recomendada para os doentes do sexo masculino (ou seja, uma avaliação inicial completa

seguida de avaliações anuais). Podem ser considerados intervalos mais longos entre as avaliações para mulheres assintomáticas, em particular, quando tenha sido demonstrado um perfil de inativação assimétrica do cromossoma X com expressão predominante do alelo *GLA* de tipo selvagem (7). Uma vigilância clínica e monitorização regular são essenciais, uma vez que a ausência de sintomas na avaliação inicial ou na avaliação prospetiva não é preditiva de progressão da doença ou o desenvolvimento de complicações nos órgãos. Embora a maioria das doentes do sexo feminino tenha uma gravidez sem complicações (114), sinais como proteinúria devem ser monitorizados de perto, pois podem progredir durante a gravidez. Na DF deve ser prestado aconselhamento genético de acordo com as normas de orientação mais recentes (6,115).

Tabela 8. Lista de verificação para monitorização de doentes adultos com DF.

Fonte: adaptado de Ortiz et al. 2018. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patient. Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):416-27 (1). Usado em CC BY. Licenciado sob CC BY por Dr. Patricio Aguiar, Dr. Miguel F. Gago, Dr. María Guedes Marques, Dr. Álvaro Hermida, Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa, Dr. Tomás Pérez-Concha, Dr. José F. Rodríguez Palomares.

Órgão/sistema	Avaliação(ões)	Calendário de monitorização
Geral.	Histórico completo e exame físico.	Todas as consultas clínicas.
Renal.	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de filtração glomerular. Albuminúria e/ou proteinúria. 	Avaliação inicial (BL), anualmente se de baixo risco, a cada 6 meses se de risco moderado e a cada 3 meses se de risco alto a muito alto.
Cardíaca.	<ul style="list-style-type: none"> Pressão arterial e ritmo cardíaco: ECG, monitorização Holter durante 24 h. Ecocardiografia: espessura da parede, função cardíaca (estirpe, TDI se possível). RM cardíaca com gadolínio. RM cardíaca com mapeamento T1 e T2. NT-proBNP. Troponinas (T, I). 	<ul style="list-style-type: none"> Todas as consultas clínicas. BL, anualmente. BL, anualmente. BL, conforme indicação clínica (menos de 3 anos, no mínimo, desejável). Se disponível no centro: na avaliação inicial e quando clinicamente indicado (recomendado pelo menos a cada 3 anos). BL, em cada visita de acompanhamento. BL, em cada visita de acompanhamento.
Cerebrovascular.	<ul style="list-style-type: none"> MR cerebral (métodos quantitativos ordinais e/ou automatizados). Angiografia (por RM ou TC por TOF). TC. 	<ul style="list-style-type: none"> BL, avaliação periódica, conforme indicação clínica. BL, avaliação periódica, conforme indicação clínica. Em caso de AVC agudo ou de contra-indicação para RM.

(Continua na próxima página)

Tabela 8. Lista de verificação para monitorização de doentes adultos com DF (cont.).

Órgão/sistema	Avaliação(ões)	Calendário de monitorização
SNP.	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação e histórico da dor: escala de medição da dor como o Neuropathic Pain Symptom Inventory ou o Brief Pain Inventory. • Sintomas gastrointestinais. • Avaliação dos sintomas autonómicos por pressão arterial ortostática. • Audiometria. • Exame oftalmológico. • Intolerância ao frio e ao calor (teste sensorial quantitativo, se disponível) . 	<ul style="list-style-type: none"> • BL, anualmente. • BL, anualmente. • BL, anualmente. • BL, anualmente. • BL, conforme indicação clínica. • BL, conforme indicação clínica.
Qualidade de vida.	<ul style="list-style-type: none"> • Questionários gerais de saúde (SF-36, EQ-5D). 	<ul style="list-style-type: none"> • BL, anualmente.



O que é estabilidade ou progressão na DF?

FAbry StabilizaTion indEX (FASTEX) é uma ferramenta dinâmica, simples e rápida que determina diretamente a estabilidade ou a progressão da doença e pode ser adequada para a rotina clínica, bem como para estudos de coorte que visam analisar os efeitos terapêuticos. FASTEX é uma ferramenta validada e disponível ao público com poucos itens (sete) (116). Analisa três domínios com um pequeno número de itens em cada um: o sistema nervoso (dor e eventos cerebrovasculares), os rins (proteinúria e taxa de filtração glomerular) e o coração (parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos e classe da New York Heart Association). Uma vez que não inclui muitos fatores que são improváveis de mudar ao longo do tempo (por exemplo, a presença de cornea verticillata ou angioqueratoma), a FASTEX pode ser mais sensível a alterações no estado da doença do que MSSI ou DS3.

As pontuações FASTEX mudaram significativamente para mais de metade dos participantes em Lenders *et al.* 2020

(117). Os investigadores definiram a progressão (por vezes referida como tendo “doença instável”) como uma alteração em pelo menos 20% na pontuação FASTEX. Com base nesta definição, 66% dos participantes registaram progressão da doença ao longo do ano avaliado. Em todos os participantes não foram observadas diferenças significativas na idade, no sexo ou na modalidade de tratamento (incluindo ambos os tipos de TSE e duração do tratamento) ou em termos de comprometimento cardíaco e renal no início do ano. Uma análise mais aprofundada do grupo da doença instável revelou que a alteração nas pontuações foi principalmente motivada por alterações nos parâmetros renais ao longo do ano.

Complementarmente, em 2018, um painel europeu de especialistas colaborou para desenvolver um documento de consenso que define objetivos terapêuticos específicos dos órgãos para a doença de Fabry (118). As principais conclusões deste consenso podem ser resumidas do seguinte modo:

- Os objetivos terapêuticos para doentes com doença de Fabry devem ser individualizados considerando as características dos doentes, a variante da doença e a fase.
- A reversão dos sintomas ou a prevenção da progressão da doença é o objetivo para a maioria dos parâmetros associados à doença de Fabry.
- A contribuição multidisciplinar é vital em todas as fases do tratamento da doença de Fabry e deve basear-se numa avaliação abrangente dos órgãos afetados e numa monitorização regular.
- A sincronia da terapêutica desempenha um papel importante no tratamento da doença de Fabry; o início precoce da terapêutica específica da doença pode atrasar a progressão em doentes com doença de Fabry.
- O tratamento ideal da doença de Fabry inclui tanto o tratamento específico da doença como o tratamento adjuvante e deve ter em consideração o equilíbrio entre os benefícios clínicos previstos e os potenciais desafios relacionados com a terapêutica.



Bibliografia



1. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):416-27.
2. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2017 May;28(5):1631-41.
3. Germain DP, Oliveira JP, Bichet DG, Yoo HW, Hopkin RJ, et al. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype–phenotype workgroup. *J Med Genet*. 2020 Aug;57(8):542-51.
4. Talbot A, Nicholls K. Elevated Lyso-Gb3 Suggests the R118C GLA Mutation Is a Pathological Fabry Variant. *JIMD Rep*. 2019;45:95-98.
5. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry registry. *Mol Genet Metab*. 2008 Feb;93(2):112-28.
6. Germain DP. Fabry disease, Orphanet. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 22;5:30.
7. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016 Jan;89(1):44-54.
8. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(3):505-17.
9. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock SD, Cianciaruso B, Wanner C, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May;23(5):1600-7.
10. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, García de Lorenzo A, Ricci R, Kampmann C, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens*. 2006 Aug;19(8):782-7.
11. Terryn W, Deschoenmakere G, De Keyser J, 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 Sep 10;167(6):2555-60.
12. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis*. 2011 Apr; 34(2): 509-14.
13. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017;91(2):284-93.
14. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns*. 2008 Feb;17(1):79-83.
15. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2008 Oct;17(5):424-33.
16. Hasunuma T, Araki N, Nakamura K, Shikano K, Momosaki K, Kawai S, et al. AB0951 Significance of Measuring Alpha-Galactosidase a in Fibromyalgia Patients: Possibility of Fabry Disease in Fibromyalgia Patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1217.
17. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Jun 22;16:551-8.
18. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Jan;1812(1):70-6.
19. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CE, Poorthuis BJ. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet*. 2015 Apr;52(4):262-8.
20. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliot PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 15;177(2):400-8.
21. van der Tol L, Cassiman D, Houge G, Janssen MC, Lachmann RH, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease in patients with neuropathic pain, angiokeratoma or cornea verticillata: consensus on the approach to diagnosis and follow-up. *JIMD Rep*. 2014;17:83-90.
22. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, Tøndel C, Oliveira JP, Vogt L, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2015 Feb;114(2):242-7.



23. Costa RM, Martul EV, Reboredo JM, Cigarrán S. Curvilinear bodies in hydroxychloroquine-induced renal phospholipidosis resembling Fabry disease. *Clin Kidney J.* 2013 Oct;6(5):533-6.
24. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JM. Is it Fabry disease? *Genet Med.* 2016 Dec;18(12):1181-5.
25. Hughes DA, Evans S, Milligan A, Richfield L, Mehta A. A multidisciplinary approach to the care of patients with Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 35.
26. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Mar 27;10:36.
27. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019 Apr;112(4):278-87.
28. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jul;22(7):1076-96.
29. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J.* 2000 Jun;139(6):1101-8.
30. Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet.* 2003 Jan;63(1):46-52.
31. Elleder M, Bradová V, Smíd F, Buděšínský M, Harzer, Kystermann-Kuhn J, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417(5):449-55.
32. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation.* 1998;98:1457-9.
33. Linhart A, Lubanda JC, Paleček T, Bultas J, Karetová D, Kedvubivá J, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:75-83; discussion 65.
34. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Sundell J, Engblom E, Penttinen M, Kantola I, et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(4):563-73.
35. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, Sachdev B, Rimoldi OE, Thaman R, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson–Fabry disease and the effect of treatment with α -galactosidase A. *Heart.* 2006 Mar;92(3):357-60.
36. Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, Hiramaru Y, Kin T. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with pulmonary regurgitation diagnosed on the basis of endomyocardial biopsy findings. *Jpn Circ J.* 1977;41:1023-36.
37. Hanneman K, Karur GR, Wasim S, Wald RM, Iwanochko RM, Morel CF. Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement at Cardiac MRI Are Associated with Adverse Cardiac Events in Fabry Disease. *Radiology.* 2020 Jan;294(1):42-49.
38. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast myocardial T1 mapping clinical perspective. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 May 1;6(3):392-8.
39. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson A, et al. T1 mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Sep;6(5):637-45.
40. Karur GR, Robison S, Iwanochko RM, Morel CF, Crean AM, Thavendirathan P, et al. Use of Myocardial T1 Mapping at 3.0 T to Differentiate Anderson-Fabry Disease from Hypertrophic Cardiomyopathy. *Radiology.* 2018 Aug;288(2):398-406.
41. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020 Mar;13(3):e010171.
42. De Backer J, Matthys D, Gillebert TC, De Paepe A, De Sutter J. The use of Tissue Doppler Imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr.* 2005 Aug;6(4):243-50.
43. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation.* 2003 Sep 16;108(11):1299-301.
44. Feustel A, Hahn A, Schneider C, Sieweke N, Franzen W, Gündüz D, et al. Continuous cardiac troponin I release in Fabry disease. *PLoS One.* 2014; 9(3):e91757.



45. Tanislav C, Guenduez D, Liebetrau C, Giese AK, Eichler S, Sieweke N, et al. Cardiac Troponin I: A Valuable Biomarker Indicating the Cardiac Involvement in Fabry Disease. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157640.
46. Seydelmann N, Liu D, Kramer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, Schneider A, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 31;5(6):e002839.
47. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2392-7.
48. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al., Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18;347(3):161-7.
49. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawnay A, Lachgmann RH, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with anderson-fabry disease. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 1;111(1):111-7.
50. Torralba-Cabeza MA, Olivera S, Hughes DA, Pastores GM, Mateo RN, Perez-Calvo JI. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2011 Nov;104(3):301-7.
51. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug;12(8 Pt 2):1673-83.
52. Liu D, Oder D, Salinger T, Hu K, Müntze J, Weidemann F, Herrmann S, et al. Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease. *Open Heart*. 2018;5(2):e000803.
53. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Guadio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8):1663-71.
54. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1978-84.
55. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(21):1587-96.
56. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003 Dec;24(23):2151-5.
57. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Luscher TF, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 2011 Mar;97(6):485-90.
58. Pisani A, Visciano B, Diez Roux G, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov;107(3):267-75.
59. Pisani A, Petruzzelli Annicchiarico L, Pellegrino A, Brunese D, Feriozzi S, Imbriaco M, et al. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb;33(2):318-23.
60. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD Rep*. 2013;9:41-48.
61. Group KDIGOK CW. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
62. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol*. 2014 May 6;15:72.
63. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150(9): 604-12.
64. Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, Pisani A. Early Biomarkers of Fabry Nephropathy: A Review of the Literature. *Nephron*. 2019;143(4):274-281.
65. Levstek T, Vujkovic B, TrebusakPodkrajsek K. Biomarkers of Fabry Nephropathy: Review and Future Perspective. *Genes (Basel)*. 2020 Sep 18;11(9):E1091.
66. Ries M, Bettis KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA 3rd, Brady RO, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int*. 2004 Sep; 66(3):978-82.
67. Pisani A, Riccio E, Cianciaruso B, Imbriaco M. Simultaneous multicystic kidney and Anderson-Fabry disease: 2 separate entities or same side of the coin. *J Nephrol*. 2011 Nov-Dec; 24(6):806-8.



68. Burlina A, and Polite IN. The Central Nervous System Involvement in Fabry Disease: A Review. *J Inborn Err Metab Screening*. 2016;4:1-7.
69. Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, Tsokos M, Quezado M. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch*. 2006 Mar; 448(3):337-43.
70. Kaye EM, Kolodny EH, Logigian EL, Ullman MD. Nervous system involvement in Fabry's disease: clinicopathological and biochemical correlation. *Ann Neurol*. 1988 May;23(5):505-9.
71. Tagliavini F, Pietrini VIA, Gemignani F, Lechi A, Pallini R, Federico A. Anderson-Fabry's disease: neuropathological and neurochemical investigation. *Acta Neuropathol*. 1982;56(2):93-98.
72. Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol Belg*. 2006 Jun;106(2):61-5.
73. Toyooka K, Said G. Nerve biopsy findings in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *J Neurol*. 1997 Jul;244(7):464-8.
74. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol*. 2006; 5:791-95.
75. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1746-9.
76. Rost NS, Cloonan L, Kanakis AS, Fitzpatrick KM, Azzarati DR, Clarke V, et al., Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology*. 2016 May 17;86:1880-86.
77. Stefaniak JD, Parkes LM, Parry-Jones AR, Potter GM, Vail A, Jovanovic A, Smith CJ. Enzyme replacement therapy and white matter hyperintensity progression in Fabry disease. *Neurology*. 2018 Oct 9;91(15):e1413-e1422.
78. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Robles AR, Costa MA, Pereira O, et al. Natural history of the late-onset phenotype of Fabry disease due to the p.F113L mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Feb 15;22:100565.
79. Lavalley L, Thomas AS, Beaton B, Ebrahim H, Reed M, Ramaswami U, et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. *PLoS ONE*. 2018 Apr 5;13(4):e0193550.
80. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351-6.
81. Brooks JBB, Fragoso YD. Neurological manifestations in Fabry disease. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016; 3:228-31.
82. Coccozza S, Russo C, Pontillo G, Pisani A, Brunetti A. Neuroimaging in Fabry disease: current knowledge and future directions. *Insights Imaging*. 2018 Dec;9(6):1077-88.
83. Coccozza S, Russo C, Pisani A, Olivo G, Riccio E, Cervo A, et al., Redefining the Pulvinar sign in Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Dec;38(12):2264-9.
84. Farooq S, Hiner B, Chelimsky T. Characteristic Pulvinar Sign in Female Fabry Disease: First Case Report (P4.061). *Neurology*. 2016 Apr 5;86(16).
85. Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ Jr; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1821-5.
86. Arsava EM, Rahman R, Rosand J, Lu J, Smith EE, Rost NS, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2009 Apr 21;72(16):1403-10.
87. Wolfson L, Wei X, Hall CB, Panzer V, Wakefield D, Benson RR, et al. Accrual of MRI white matter abnormalities in elderly with normal and impaired mobility. *J Neurol Sci*. 2005 May 15;232(1-2):23-7.
88. Manara R, Carlier RY, Righetto S, Citton V, Locatelli G, Colas F, et al. Basilar artery changes in Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Mar;38(3):531-6.
89. Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:231-48.
90. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, et al. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve*. 2002 Nov;26(5):622-9.
91. Magg B, Riegler C, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C, Üçeyler N. Self-administered version of the Fabry-associated pain questionnaire for adult patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 17;10:113.
92. Arning K, Naleschinski D, Maag R, Biegstraaten M, Kropp P, Lorenzen J, et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. *J Neurol*. 2012 Nov;259(11):2393-400.
93. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129-38.
94. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other



- clinical events: natural history data from the Fabry Registry. 2009 Mar;40(3):788-94.
95. Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jun;25(6):1320-5.
96. Maag R, Binder A, Maier C, Scherens A, Toelle T, Treede RD, et al. Detection of a characteristic painful neuropathy in Fabry disease: a pilot study. *Pain Med*. 2008 Nov;9(8):1217-23.
97. Basantsova NY, Starshinova AA, Dori A, Zinchenko YS, Yablonskiy PK, et al. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. *Neurol Sci*. 2019 Jul;40(7):1343-50.
98. Biegstraaten M, van Schaik IN, Wieling W, Wijburg FA, Hollak CE. Autonomic neuropathy in Fabry disease: a prospective study using the Autonomic Symptom Profile and cardiovascular autonomic function tests. *BMC Neurol*. 2010 Jun 7;10:38.
99. Eyermann C, Raguin T, Rohmer D, Noel E, Charpiot A. Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019 Sep;136(4):273-9.
100. Tsutsumi A, Uchida Y, Kanai T, Tsutsumi O, Satoh K, Sakamoto S. Corneal findings in a fetus with Fabry's disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1984 Dec;62(6):923-31.
101. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol*. 1979 Apr;97(4):671-6.
102. Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, et al. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120814.
103. Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet*. 2003 Sep;24(3):129-39.
104. Riegel EM, Pokorny KS, Friedman AH, Suhan J, Ritch RH, Desnick RJ. Ocular pathology of Fabry's disease in a hemizygous male following renal transplantation. *Surv Ophthalmol*. Mar-Apr 1982;26(5):247-52.
105. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 2007 Feb;91(2):210-4.
106. Michaud L. Vascular tortuosities of the upper eyelid: a new clinical finding in fabry patient screening. *J Ophthalmol*. 2013;2013:207573.
107. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci*. 2013 Feb;90(2):e63-78.
108. Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1440-6.
109. Möhrensclager M, Henkel V, Ring J. Fabry disease: more than angiokeratomas. *Arch Dermatol*. 2004;140:1526-8.
110. Luna PC, et al. Dermatologic Aspects of Fabry Disease. *JIEMS*. 2016;4:1-7.
111. European Medicines Agency. Replagal. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>
112. European Medicines Agency. Fabrazyme. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>
113. European Medicines Agency. Galafold. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galafold>
114. Holmes A, Laney D. A retrospective survey studying the impact of Fabry disease on pregnancy. *JIMD Rep*. 2015;21:57-63.
115. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013 Oct;22(5):555-64.
116. Mignani R, Pieruzzi F, Berri F, Burlina A, Chinaia B, Gallieni M, et al. FABrySTabilizationindEX (FASTEX): an innovative tool for the assessment of clinical stabilization in Fabry disease. *Clin Kidney J*. 2016 Oct;9(5):739-47.
117. Lenders M, Brand E. FABrySTabilizationindEX (FASTEX): Clinical evaluation of disease progression in Fabry patients. *Mol Genet Metab*. 2020 Feb;129(2):142-149.
118. Wanner C, And M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al., European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018;124:189-203.



CONFLITO DE INTERESSE

Dr. Patricio Aguiar

Bolsa/apoio para investigação da Takeda.
Honorários da Takeda, Genzyme, Amicus, Biomarin e Ultragenyx.

Dr. Miguel F. Gago

Recebi patrocínio de congresso e de despesas de viagem/alojamento da Takeda Pharmaceutical Company, Shire, Sanofi Genzyme.

Dr. María Guedes Marques

Não declaro conflito de interesse.

Dr. Álvaro Hermida

Recebi honorários por apresentações e reuniões de direção da Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme e Shire HGT.

Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa

Recebi honorários como orador em reuniões relacionadas com a Doença de Fabry por parte da Takeda, Sanofi-Genzyme e Amicus. Também recebi patrocínio por parte das mesmas empresas para presença em cursos, reuniões e congressos relacionados com a Doença de Fabry.

Dr. Tomás Pérez-Concha

Recebi honorários da Amicus Therapeutics e Sanofi Genzyme.

Dr. José F. Rodríguez Palomares

Não declaro conflito de interesse.

