

Diretiva interdisciplinar para o diagnóstico e a terapia da M. Fabry

Setembro 2013

Índice

O que há de novo– resumo das características da doença	3	
Uma vista rápida sobre os conselhos mais importantes	3	
Introdução	5	
Objetivos e área de aplicação	5	
1	Classificação e epidemiologia	5
2	Fisiopatologia	5
3	Progresso da doença	6
3.1	Dores	7
3.2	Pele	7
3.2.1	Angioceratomas	7
3.2.2	Disidrose	8
3.2.3	Linfoedemas	8
3.3	Trato gastrointestinal	8
3.4	Rins	9
3.5	Coração	10
3.6	Sistema nervoso central	11
3.7	Órgãos sensoriais	12
3.7.1	Olhos	12
3.7.2	Ouvidos	13
3.8	Qualidade de vida	13
3.9	Outras manifestações da M. Fabry	13
4	Diagnóstico em caso de suspeita de M. Fabry	13
4.1	Determinação da atividade AGLA	14
4.1.1	Determinação da atividade AGLA em homens	14
4.1.2	Determinação da atividade AGLA em mulheres	14
4.2	Investigação genético-molecular	14
4.2.1	Mutações causadoras de doenças	14
4.2.2	Análise de mutações para confirmação de diagnóstico em homens	15
4.2.3	Análise de mutações em mulheres	15
4.3	Exame familiar e aconselhamento genético	16
4.4	Determinação de Gb3 e lyso-Gb3	16
4.5	Diagnóstico diferencial	16

5	Diagnóstico em caso de confirmação de M. Fabry	16
5.1	Rins	17
5.1.1	Exame inicial	17
5.1.2	Follow-up	17
5.2	Coração	18
5.2.1	Exame inicial	18
5.2.2	Follow-up	18
5.3	Sistema nervoso	18
5.3.1	Exame inicial	18
5.3.2	Follow-up	18
5.4	Trato gastrointestinal	19
5.5	Ouvidos	19
5.5.1	Exame inicial	19
5.5.2	Follow-up	19
6	Depressões e qualidade de vida	19
7	Terapia e acompanhamento	20
7.1	Terapia de reposição enzimática	20
7.1.1	Dados e eficiência	20
7.1.2	Indicação e início de terapia	23
7.1.3	Tolerância	23
7.1.4	Especificidades da terapia em mulheres	23
7.1.5	Especificidades da terapia em crianças	23
7.1.6	Qualidade de vida	24
7.1.7	Terapia de injeção em casa	24
7.2	Terapias de acompanhamento	25
7.2.1	Terapia nefrológica adicional	25
7.2.2	Terapia cardíaca adicional	26
7.2.3	Terapia neurológica adicional	26
8	Organização de auto-ajuda	26
	Bibliografia	27
	Índice de abreviaturas	34
	Diretrizes de grupo de especialistas	34
	Procedimento para criação de consenso	35
	Conflito de interesses	35
	Período de validade	35

O que há de novo – resumo das características da doença

- A imagem clássica da doença de armazenamento lisossomal de herança ligada ao cromossoma X, a M. Fabry, verifica-se geralmente em famílias individuais, nos homens. Geralmente, as mulheres adoecem mais tarde e o progresso da doença nas mulheres demonstra ser mais suave.
- A M. Fabry apresenta um desenvolvimento progressivo. Pacientes com M. Fabry têm, em comparação com a população normal, uma qualidade de vida consideravelmente inferior a nível de saúde.
- Os primeiros sintomas (acroparestesias, dores crónicas nas articulações, perturbações gastrointestinais, sensibilidade ao calor, tinido) surgem, geralmente, durante a infância ou adolescência.
- Angioceratomas e telangiectasias indefinidas, suor excessivo, perda auditiva neurossensorial e danos no órgão vestibular são outras manifestações. Distúrbios ventilatórios restritivos, osteopenia e anemia também são possíveis. Diagnósticos errados são comuns – muitas vezes, a M. Fabry apenas é diagnosticada muitos anos após o aparecimento dos primeiros sintomas.
- Uma característica oftalmológica comum é a córnea verticilata: As alterações da córnea podem, geralmente, ser facilmente reconhecidas através de um exame da lâmpada de fenda.
- Até 18% das crianças com M. Fabry (com menos de 18 anos) podem já sofrer de uma proteinúria. Uma nefropatia é, independentemente do sexo, desfavorável a nível de prognóstico.
- Às manifestações cardíacas pertencem uma cardiomiopatia (hipertrofia ventricular esquerda) e/ou arritmias cardíacas. As crianças podem já apresentar um índice de massa elevado do ventrículo esquerdo e uma variação reduzida do ritmo cardíaco. Hipertrofia ventricular esquerda e fibrose intramiocárdica são preditores de arritmias cardíacas.
- Às manifestações do SNC pertencem, para além dos ataques isquémicos transitórios (AIT) (também já relatados em crianças), também o derrame isquémico. Indicação para o

envolvimento do SNC são alterações de sinais na ressonância magnética no tálamo *Pulvinar*.

- Procedimentos oligossintomáticos com sintomas reduzidos, por vezes com manifestação apenas num órgão, raramente são diagnosticados clinicamente, mas, acima de tudo, são descritos em pessoas que foram diagnosticadas no âmbito dos programas de rastreio.
- Válido para todos os pacientes com M. Fabry é que o prognóstico depende do diagnóstico e tratamento atempados.
- Em caso de doença não tratada, as possíveis complicações em rins, coração e SNC limitam, muitas vezes de forma considerável, a esperança de vida das pessoas afetadas. As causas principais de morte em pacientes com M. Fabry é a insuficiência renal, morte cardíaca súbita devido a arritmias cardíacas e derrame.
- Uma terapia de reposição enzimática (TRE) no caso de M. Fabry, pode estagnar o avanço da doença. No perfil de tolerância da TRE não foi detetada nenhuma diferença entre crianças e adultos.
- Desde o ano 2001 que existem dois registos de patentes internacionais que são apoiados por uma das duas empresas fabricantes dos medicamentos de reposição enzimática: Fabry Outcome Survey (FOS; Shire HGT) e Fabry Registry (Genzyme). Um registo nacional independente da indústria para pacientes com M. Fabry foi estabelecido, no ano 2007, com a Canadian *Fabry* Disease Initiative (CFDI), no Canadá.

Uma vista rápida sobre as recomendações mais importantes

- Em sujeitos do sexo masculino, o método preferencial para a realização do diagnóstico é a determinação da atividade enzimática α -Galactosidase A (AGLA) em leucócitos do sangue. A análise genético-molecular do gene A da enzima α -Galactosidase (gene *GLA*) com o comprovativo de uma mutação causadora de doença é aconselhada para a confirmação do diagnóstico. Quando a atividade AGLA se encontra na área normal, exclui-se a M. Fabry em homens, com base no atual estado de conhecimento.
- No caso das mulheres, a medição da atividade AGLA tem apenas uma relevância

muito reduzida e o exame genético-molecular é necessário para a criação de diagnóstico.

- No caso de um valor patológico reduzido da atividade enzimática ou no caso de um diagnóstico de mutação positivo, deve oferecer-se um aconselhamento genético.
- Pacientes com proteinúria ou uma função renal reduzida de origem incerta, bem como pacientes jovens (<55 anos, especialmente com ectasia basilar) devem ser prevenidos para a existência da M. Fabry.
- O tratamento de M. Fabry exige uma cooperação de várias especialidades médicas.
- Após criação de diagnóstico da M. Fabry, aconselha-se uma avaliação inicial dos órgãos e sistemas de órgãos geralmente afetados. Pertencem a esse grupo a pele, olhos, rins, coração, cérebro, sistema nervoso periférico (incluindo dores), qualidade de vida, ouvidos e trato gastrointestinal.
- Os exames iniciais e os exames de follow-up são idênticos em mulheres e homens.
- Os órgãos com manifestações que possam limitar a duração de vida ou limitar a qualidade de vida das pessoas em causa, tais como nefropatia, doenças cérebro-cardiovasculares, limitações auditivas, polineuropatia de fibras finas, devem ser regularmente monitorizados no âmbito dos exames de follow-up.
- Pessoas com uma mutação GLA causadora de doença, que sejam assintomáticas, devem ser controladas a cada 6 meses.
- Os parâmetros para o exame aos rins são: Creatinina, eliminação de creatinina, TFG, proteinúria, ultrassons, medição da tensão arterial durante 24 horas; os exames de controlo devem ser feitos, no mínimo, uma vez por ano.
- No caso de uma proteinúria e/ou hipertensão, é necessária uma terapia adicional idêntica à aplicada em outros casos de doenças renais crónicas, para evitar o progresso da insuficiência renal. Como terapia de acompanhamento tem ao seu dispor inibidores da ECA ou sartana.
- Durante a diálise e após um transplante de rim, a TRE deve ser continuada de forma inalterada.
- Os parâmetros para o exame ao coração são: ECG, ECG a longo prazo, ecocardiografia, RM cardíaca; aconselha-se a que as análises de

follow-up sejam feitas a cada 12 meses, caso existam sintomas cardíacos, caso não existam sintomas cardíacos ou no caso da inexistência de patologias, a cada 24 meses.

- Parâmetros para o exame do SNC e sistema nervoso periférico são: Ultrassons Doppler e duplex das artérias que irrigam o cérebro (especialmente a artéria basilar), RM à cabeça, neurografia, avaliação da intensidade das dores e qualidade de vida; aconselha-se a que as análises de follow-up sejam feitas, caso existam sintomas neurológicos, especialmente vasculares, a cada 12 meses, caso não existam sintomas neurológicos, a cada 24 meses, incluindo RM à cabeça.
- O tratamento da M. Fabry engloba TRE e terapias de acompanhamento das manifestações em órgãos e sintomas.
- A TRE é, atualmente, a única terapia causal da M. Fabry. É igualmente aconselhada a pacientes masculinos e femininos que iniciem a TRE o mais cedo possível após confirmação de diagnóstico da existência de sintomas clínicos. A eficiência da TRE também está comprovada em crianças.
- Os objetivos da terapia são a redução das queixas (especialmente, redução das dores), a melhoria da qualidade de vida, evitar falhas de órgãos (especialmente de rins, coração e SNC) e a normalização da esperança de vida.
- Não existe qualquer indicação de que a TRE deva ser interrompida durante uma gravidez.
- Terapia de infusão em casa: Quando o paciente tiver recebido aprox. 6 tratamentos de TRE na clínica ou no consultório e não apresentar quaisquer reações às infusões, pode propor-se que as infusões sejam feitas em casa.

Introdução

A M. (Anderson-)Fabry é uma doença de armazenamento lisossomal e é herdada pelo cromossoma X. A doença caracteriza-se pela falta da enzima α -Galactosidase A (AGLA), o que leva, geralmente, à acumulação do esfingolípido globotriaosilceramida (Gb3) em vários órgãos do corpo. Os pacientes apresentam sintomas únicos (p. ex. apenas dores ou apenas doenças cerebrovasculares) ou também vários sintomas que, geralmente, apresentam vários graus de desenvolvimento. Pertencem a estes, especialmente, dores (acroparestesias), problemas de secreção de suor, arritmias cardíacas, dispneias, doenças gastrointestinais e perda auditiva. Sintomas importantes são nefropatia, cardiomiopatia, derrame e angioceratomas. Se não for tratado, a M. Fabry não apenas reduz a qualidade de vida do paciente, mas também reduz consideravelmente a esperança de vida. As causas principais para a morbidade e mortalidade são os problemas renais, cardíacos e cerebrovasculares que levam a um derrame precoce, a falhas renais e cardíacas. A M. Fabry apresenta uma elevada variabilidade clínica. Muitas vezes, o diagnóstico apenas é feito após uma procura orientada e em colaboração com médicos de várias especialidades. Especialmente no caso de crianças, acontece muitas vezes que os indícios de M. Fabry não são reconhecidos ou são atribuídos a outros problemas.

Objetivos e áreas de aplicação

A diretiva existente resume a variedade clínica da M. Fabry segundo o estado atual de conhecimento e apresenta as instruções para o diagnóstico e tratamento de cooperação interdisciplinar da doença. No centro está o objetivo de disponibilizar as seguintes informações e diretivas de tratamento:

- **Diretiva para um diagnóstico rápido, e que poupe paciente e recursos**
- **Auxiliares de decisão racionais para a tomada de decisão de terapia**

Esta diretriz está definida para todas as especialidades. Ela destina-se essencialmente para médicos clinicamente ativos e organizações de pacientes.

1 Classificação e epidemiologia

A M. Fabry é uma doença de armazenamento lisossomal de herança ligada ao cromossoma X (LSD). Estudos sobre a frequência mostram uma prevalência de 1:40.000 até 1:117.000 nados-vivos (Meikle et al., 1999; Desnick et al., 2001), as indicações de vários países variam consideravelmente. Existem, no entanto, indicações de que a doença surge com mais frequência do que até agora era estimado: Num rastreio de aprox. 37.000 nados-vivos masculinos, a incidência da falta da enzima α -Galactosidase A, que é a base da M. Fabry, foi de aprox. 1:3.100 (Spada et al., 2006).

A M. Fabry afeta maioritariamente homens. Mulheres também podem sofrer da doença, sendo que o progresso é mais suave e o prognóstico pode ser mais favorável.

A idade média de manifestação é, nos homens, entre 3 e 10 anos, e nas mulheres é entre 6 e 15 anos (MacDermot et al., 2001 [b]; Ramaswami et al., 2006; Ries et al., 2003). Em caso de doença não tratada, a insuficiência renal, as doenças cerebrovasculares e a cardiomiopatia reduzem a esperança de vida das pessoas afetadas – aprox. 20 anos nos homens e 10 anos nas mulheres (Germain, 2010; MacDermot et al., 2001 [a]; MacDermot et al., 2001 [b]).

2 Fisiopatologia

A M. Fabry tem como base uma mutação do gene *GLA*, a qual codifica a enzima lisossomal α -Galactosidase A (AGLA). Foram identificadas até ao momento centenas de mutações do gene *GLA* (Gal et al., 2010).

Através da falta ou inexistência da AGLA, não são metabolizados e acumulados glicosfingolípídeos – especialmente o globotriaosilceramida (Gb3) – dentro dos lisossomas. As células danificadas através do depósito do glicosfingolípídeo encontram-se, entre outros, nos seguintes locais:

- Rins (células mesangiais, endoteliais e epiteliais tubulares, podócitos),
- **Coração (células miocárdicas, células endoteliais e fibrócitos),**
- **Sistema nervoso periférico** (neurónios do gânglio da raiz dorsal e do sistema nervoso autónomo) e
- **Vasos sanguíneos** (células endoteliais, periteliais e células musculares lisas).

Visto que a acumulação progressiva dos glicoesfingolipídeos afeta vários órgãos e tecidos, os pacientes apresentam, muitas vezes, várias características e sintomas que podem estar em vários níveis de desenvolvimento (Peters *et al.*, 2001).

3 Progresso da doença

Os sintomas da M. Fabry alteram-se nos vários níveis de idade (ver quadro 1) e, muitas vezes, estão em primeiro plano manifestações em órgãos individuais. No total, o número dos sistemas de órgãos envolvidos e o grau de gravidade dos sintomas aumenta conforme os pacientes vão ficando mais velhos (Mehta et al., 2004).

A variabilidade da manifestação clínica é superior nas mulheres que nos homens, (Deegan et al., 2006; Wang et al., 2007; Whybra et al., 2001; Wilcox et al., 2008).

Quadro 1. Características e sintomas típicos da doença de Fabry, dependendo da idade

(adaptado segundo: Hughes et al., 2005; Mehta et al., 2010).

Idade típica	Caraterísticas e sintomas
Infância e adolescência (≤ 16 anos)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dores neuropáticas (p. ex. acroparestesias) ▪ Dores crónicas nas articulações ▪ Anomalias oftalmológicas (córnea verticilata, tortuositas vasorum) ▪ Perda auditiva, tinido ▪ Ataques de vertigens ▪ Disidroses (hipoidrose, raramente hiperidrose) ▪ Hipersensibilidade a calor e frio ▪ Problemas gastrointestinais, dores abdominais ▪ Letargia e fadiga ▪ Angioceratomas ▪ Primeiras anomalias renais e cardíacas (p. ex. microalbuminúria, proteinúria, variações anormais do ritmo cardíaco)
Primeiros anos da idade adulta (17-30 anos)	<p>Adicionalmente aos sintomas acima mencionados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Outros angioceratomas ▪ Linfedemas nas extremidades inferiores ▪ Rins: Proteinúria e insuficiência renal progressiva ▪ Coração: Cardiomiopatia hipertrófica e HVE, angina de peito, arritmias ▪ SNC: AIT, derrame ▪ Depressões
Anos avançados da idade adulta (> 30 anos)	<p>Agravamento dos sintomas acima mencionados até:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas ▪ Recidivas de AIT e derrame ▪ Insuficiência renal, necessidade obrigatória de diálise
HVE = hipertrofia ventricular esquerda; SNC = sistema nervoso central; AIT = ataque isquémico transitório	

3.1 Dores

Dores neuropáticas são um dos sintomas mais recorrentes da M. Fabry (grau de provas I b).

Comentário: As indicações sobre a prevalência das dores, nos homens, varia entre 33% (Üceyler et al., 2011) até 80% (Hoffmann et al., 2005; MacDermot et al., 2001). Também no caso das mulheres, as indicações sobre a prevalência de dores vão de 25% (Üceyler et al., 2011) até 70% (Hoffmann et al., 2005; MacDermot et al., 2001 [b]).

Tipicamente, as dores surgem como acroparestesias com ardores, formigueiros e dormência nas extremidades. São também relatadas de ataques repentinos de dores em forma de picadas e ardências, as chamadas crises de dores (Hughes et al., 2005). No princípio, é possível que também sejam afetadas outras regiões do corpo (p. ex. dores na nuca ou na cabeça; Hoffmann et al., 2007 [a]). O que despoleta muitas vezes as crises de dores são atividades físicas, alterações na temperatura, stress mental e/ou doenças intercorrentes (Burlina et al., 2011).

Dores neuropáticas podem causar queixas consideráveis durante a infância (grau de provas II a).

Comentário: Em conformidade com os dados de prevalência em adultos, a frequência de ataques de dores em crianças é, com um valor superior a 60%, igual para os dois sexos. Dores crónicas, em contrapartida, foram relatadas em apenas cerca de 1/3 das crianças (Ramaswami et al., 2006).

Numa análise retrospectiva, foram encontradas dores agudas em pacientes do sexo masculino a partir do 14.º ano de vida e nos pacientes de sexo feminino a partir do 19.º ano de vida (Hoffmann et al., 2007 [a]). Os dados do registo de Fabry indicaram ainda um início dos sintomas mais precoce (9 anos em rapazes e 10 anos em raparigas) (Eng et al., 2007).

A causa para as dores são danos nos nervos periféricos devido ao depósito de Gb3 (grau de provas II b).

Comentário: Exames histopatológicos comprovaram o envolvimento dos gânglios das raízes dorsais da medula espinal e uma degeneração axonal das pequenas fibras nervosas desmielinizadas, que são responsáveis pela identificação da dor (Kahn, 1973; Dütsch et al., 2002). É possível que a bainha da mielina proteja as

fibras nervosas dos danos causados pelo depósito de Gb3 (Dütsch et al., 2002). Existe uma ligação entre o grau de gravidade do dano no nervo de um lado e da função renal do outro (Schiffmann et al., 2006; Üceyler et al., 2011).

3.2 Pele

3.2.1. Angioceratomas

Indicações de diagnóstico mas não provas da M. Fabry são os angioceratomas, pequenas dilatações dos vasos sanguíneos que surgem geralmente em grupos. A sua dilatação está correlacionada com a gravidade geral da doença (grau de provas IV).

Comentário: Os angioceratomas são característicos da M. Fabry. Caracteriza-se assim pequenas dilatações, em grupos, dos vasos sanguíneos, parcialmente hiperqueratóticas, de cor vermelha acastanhada, que surgem especialmente na região glútea, periumbilical, escrotal e coxas superiores. Outros locais de manifestação das eflorescências são as mãos, os pés e as mucosas (p. ex. mucosa bucal). Mas podem surgir em todas as regiões da pele. Os primeiros angioceratomas podem ser verificados durante a infância e aumentam com o passar dos anos. As mulheres têm, em geral, menos angioceratomas. Numa análise da manifestação de pele em 714 pacientes foram encontrados angioceratomas em 66% dos homens e em 36% das mulheres (Orteu et al., 2007). Para além dos angioceratomas verificam-se também telangiectasias indefinidas.

3.2.2 Disidrose

Muitos pacientes com M. Fabry sofrem de uma secreção reduzida de suor, o que em ambientes quentes e em caso de cargas físicas pode causar febre com sintomas vegetativos, tais como tonturas e vômitos (grau de provas IV).

Comentário: A hipoidrose e, em alguns casos, a anidrose, dá-se, por um lado, devido à disfunção do sistema nervoso vegetativo e, por outro lado, discute-se que a acumulação de Gb3 diretamente nas glândulas sudoríparas poderá ser a causa patogénica. Em alguns casos não existe nenhuma hipoidrose nem anidrose, mas sim o contrário, uma hiperidrose, que é considerada igualmente desconfortável (Lidove et al., 2006).

3.2.3 Linfedemas

Em alguns pacientes, verificam-se ainda linfedemas que surgem maioritariamente nas extremidades inferiores. Isto foi comprovado em aprox. 25% dos homens e 17% das mulheres (Orteu et al., 2007).

3.3 Trato gastrointestinal

Quase metade de todos os pacientes com M. Fabry apresenta durante o processo, no mínimo, um sintoma gastrointestinal (grau de provas II b).

Comentário: Vários relatórios de casos descreveram queixas gastrointestinais em pacientes com M. Fabry (Anderson, 1898; Fabry, 1898; van Wayjen, 1958; Flynn et al., 1972; Rowe et al., 1974; Bryan et al., 1977; Sheth et al., 1981; O'Brien et al., 1982; Cable et al., 1982; Friedman et al., 1984; Nelis und Jacobs, 1989; Argoff et al., 1998; Hoffmann et al., 2004). MacDermot et al. relataram a primeira vez sobre a sintomatologia de uma coorte de homens com M. Fabry. Neste coletivo encontrou-se uma prevalência total de 69% de problemas gastroenterológicos (MacDermot et al., 2001). A maioria dos pacientes queixava-se da sensação de inchaço, indigestões e câibras abdominais. Cerca de 40% dos pacientes relatou diarreia e prisão de ventre, sendo também possível o aparecimento de vômitos. Indicações sobre a frequência dos vários sintomas não foram apontadas.

A avaliação das informações sobre os problemas gastroenterológicos de 342 pacientes, do Fabry Outcome Survey (FOS), indicou uma prevalência de 52% (Hoffmann et al., 2007). Independentemente da idade e do sexo, foram descritas maioritariamente dores gastrointestinais (32,5%), seguido de diarreia (20,5%), prisão de ventre (13,5%), náuseas (12,3%) e vômitos (6,7%). Combinações de tais queixas podem, em certas circunstâncias, imitar um chamado irritable bowel syndrome (síndrome de cólon irritável). Ocasionalmente, os pacientes relatavam ainda intolerâncias a certos alimentos (Hoffmann et al., 2004; Banikazemi et al., 2005).

Em certas circunstâncias, os problemas gastrointestinais são a única manifestação da M. Fabry, ou a que se apresenta de forma mais clara no paciente (Flynn et al., 1972; Rowe et al., 1972; Hoffmann et al., 2004).

Todos os dados disponíveis até ao momento em relação aos problemas gastroenterológicos de pacientes com M. Fabry, que vão para além dos

casos isolados ou séries de casos, possuem uma expressividade limitada pelo facto de terem sido levantados em retrospectiva. Em parte, as informações baseiam-se em relatos de pacientes afetados e não foram confirmados em laboratório, através de exames de raio X ou de endoscopias. Relatos de casos isolados e séries de casos podem complementar de forma útil essas informações, de modo a poderem descrever manifestações mais raras e eventualmente ligadas ao desenvolvimento da M. Fabry.

As mulheres podem, em parte, ser mais afetadas por queixas gastrointestinais que os homens (grau de provas II b).

Comentário: Embora não exista nenhum relato de caso na bibliografia que confirme os problemas gastrointestinais nas mulheres como sendo um sintoma inicial, MacDermot et al. descobriu uma prevalência geral de 60% para sintomas gastroenterológicos nas mulheres com M. Fabry (MacDermot et al., 2001).

Problemas gastrointestinais no caso de M. Fabry podem começar já nos primeiros anos da infância e, em certos casos, ser o primeiro ou único sintoma da doença (grau de provas II b).

Comentário: O facto de as crianças, em parte, poderem sofrer de forma acentuada e precocemente de problemas gastrointestinais no âmbito de uma M. Fabry é relatado de forma anedótica por vários autores (Sheth et al., 1981; Ries et al., 2003; Ries et al., 2005). Na realidade, as análises em retrospectiva de coortes maiores mostram uma prevalência para sintomas gastrointestinais de 60,8% em crianças (adultos: 48,9%). O início da queixa indicado é aprox. aos 12 anos (Hoffmann et al., 2007).

Embora a maioria dos pacientes com M. Fabry sofra de problemas gastrointestinais, em parte com um quadro clínico grave, os pacientes com M. Fabry não apresentam, geralmente, sinais de uma má nutrição (grau de provas II b).

Comentário: O IMC de crianças da coorte do Fabry Outcome Survey situava-se entre o percentil 50 e 75 (Hoffmann et al., 2007) e não existiam diferenças de IMC entre crianças com e sem queixas gastrointestinais. O IMC médio de pacientes adultos com queixas gastrointestinais era até superior ao dos adultos sem tais sintomas (24,7 vs. 23,9 kg/m²) (Hoffmann et al., 2007).

3.4 Rins

O valor do resultado de uma biopsia dos rins para finalidades terapêuticas ainda não está suficientemente investigado. A biopsia aos rins pode ser usada, principalmente, para confirmação de diagnóstico; ela não fornece informações adicionais relevantes a nível clínico se o diagnóstico de uma M. Fabry tiver sido confirmado quimicamente, molecularmente e/ou clinicamente com base noutras manifestações comuns. O diagnóstico de uma nefropatia de Fabry é geralmente feito com um microscópio ótico, de preferência com uma coloração azul de toluidina. Um exame imuno-histológico ou microscópico eletrônico mostra os depósitos de ceramida, geralmente em forma de casca de cebola. Em caso de danos avançados do parênquima renal e a degradação consequente da função renal, surge uma fibrose intersticial e uma esclerose glomerular focal com vários níveis de desenvolvimento.

Com base em biopsias dos rins de 59 pacientes com Fabry de 11 centros, foi desenvolvido um algoritmo padrão, tanto de alterações específicas de Fabry como também de alterações gerais, a partir do qual é possível estimar o grau de gravidade histológico da nefropatia de Fabry. (Fogo et al., 2010). Ainda não é possível derivar daqui uma estimativa clínica de prognóstico e são necessários exames adicionais.

Pacientes com microalbuminúria ou proteinúria incerta devem ser esclarecidos sobre a existência de uma M. Fabry (grau de provas III).

Comentário: A doença renal crónica com uma perda progressiva da função renal, muitas vezes em combinação com uma proteinúria, é um sintoma principal de M. Fabry (Ortiz et al., 2008). A nefropatia de Fabry é um termo tanto morfológico como também clinicamente funcional. É possível caracterizá-la, no que diz respeito ao diagnóstico e progresso, através de biopsias e através de parâmetros químicos em laboratório da função renal. A metabolização insuficiente de Gb3 causa depósitos em várias células do tecido dos rins. Daí pode advir uma glomerulosclerose e uma fibrose intersticial com proteinúria e insuficiência renal. No coletivo de paciente nefrológicos de pacientes de diálise foi identificada uma M. Fabry, nos **EUA, em 42 dos 250.352 pacientes, ou seja, 0,16 % (Thadhani et al., 2002). Comparando com estudos de rastreio em pacientes de diálise, esta indicação de prevalência é, possivelmente, demasiado baixa (Linthorst et al., 2010).**

Pacientes com uma limitação incerta da função renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) devem ser esclarecidos sobre a existência de uma M. Fabry (grau de provas III).

Comentário: Para homens, o levantamento, com base nas 105 pessoas afetadas, mostra que a nefropatia começa, geralmente, com uma proteinúria e após a manifestação de uma hipertensão e uma insuficiência renal crónica obriga à diálise (Branton et al., 2002). Em média, os primeiros sinais de nefropatia são observados aos 20 anos, uma insuficiência renal terminal dá-se, em média, aos 38 anos. (Eng et al., 2007; Ortiz et al., 2010). A variação de idades é elevada e os primeiros sinais de uma nefropatia de Fabry são descritas já em crianças (Tondel et al., 2008). Uma investigação de Wanner e os seus colaboradores demonstrou uma redução anual de eTFG superior a 1 ml/min*1,73m² em 71% dos homens e 39% das mulheres com M. Fabry (Wanner et al., 2010).

Numa análise retrospectiva, a idade média dos homens com doença renal crónica (TFG < 60 ml/min*1,73m²) era de 42 anos, pacientes masculinos com uma TFG superior a 60 ml/min*1,73m² tinham uma idade média de 27 anos. No primeiro grupo, a perda anual de TFG foi o dobro em relação ao grupo que inicialmente possuía uma função renal normal (-3,0 e -6,8 ml/min*Ano) (Schiffmann, 2009).

No caso de pacientes femininos, o envolvimento dos rins é, geralmente, mais tardio e possui um desenvolvimento mais suave (Ortiz et al., 2008). Apesar disso, o risco de uma nefropatia de Fabry é elevado também nas mulheres (Schiffmann, 2009).

O sinal mais precoce de um envolvimento renal relevante a nível clínico, em caso de M. Fabry, é a proteinúria, a qual foi comprovada em 10% de todas as crianças com M. Fabry com menos de 18 anos (grau de provas II a).

Comentário: Em casos isolados, é possível que surja já aos 2 anos (Tondel et al., 2008). A insuficiência renal no caso da M. Fabry tem como causa uma lesão glomerular (Tondel et al., 2008; Branton et al., 2002). Biopsias aos rins em crianças demonstraram depósitos de glicosfingolípido em podócitos, bem como alterações glomerulares, intersticiais tubulares e/ou vasculares, que parecem

surgir precocemente e antes de uma limitação clínica da função renal (Tondel et al., 2008). Também em adultos é possível verificar alterações histológicas já em fases precoces de uma doença renal. O grau de gravidade de uma limitação da função renal está correlacionada com a extensão e a esclerose arteriolar e glomerular (Fogo et al., 2010).

3.5 Coração

Um pouco mais de metade de todos os pacientes com M. Fabry desenvolvem ao longo do tempo uma cardiomiopatia típica (grau de provas II a).

Comentário: É possível que a consequência metabólica da deficiência da enzima α -Galactosidase afete todas as estruturas cardíacas, incluindo o miocárdio, o sistema condutor do coração e as válvulas cardíacas (Frustaci et al., 2007; Linhart et al., 2007; Mehta A et al. 2004; Weidemann et al., 2009). Num estudo de Linhart e os seus colaboradores, mais de 50% dos pacientes com M. Fabry apresentavam já aos 36 anos, em média, uma doença cardíaca (Linhart et al., 2007).

Sintomas cardíacos típicos em caso de M. Fabry são:

- Hipertrofia ventricular esquerda (HVE, geralmente em forma concêntrica) (Kampmann et al., 2008; Linhart et al., 2007)
- Fibrose intramiocárdica (Weidemann et al., 2005; Moon et al., 2003; Weidemann et al., 2009)
- Músculo papilar proeminente (Niemann et al., 2010)
- Alterações de ECG com onda P e intervalo PR curto, aumento da largura do QRS e alterações de repolarização (Namdar et al., 2011)
- Arritmias cardíacas cuja frequência aumenta com a idade (fibrilação atrial paroxística ou permanente, taquicardias ventriculares não-sustentadas ou sustentadas) (Shah et al., 2005)
- Disfunção da válvula cardíaca (válvula mitral, válvula aórtica) (Weidemann et al., 2009)

Também crianças e jovens podem já sofrer de sintomas cardíacos (grau de provas II a).

Comentário: Num estudo em 20 pacientes pediátricos com Fabry, Kampmann e os seus colaboradores encontraram em todas as pessoas afetadas um índice de massa ventricular esquerda

superior (massa ventricular esquerda acima do percentil 75) e uma variação do ritmo cardíaco reduzida (Kampmann et al., 2008).

Num estudo sobre a manifestação cardíaca em 8 rapazes e 12 raparigas, todas as crianças demonstraram ter, num exame ecocardiográfico, uma massa ventricular esquerda acima do percentil 75. 35% das crianças com M. Fabry apresentaram uma hipertrofia ventricular esquerda clássica (Kampmann et al., 2008; Hopkin et al., 2008; Linhart et al., 2007). A dilatação cardíaca não acompanhou uma disfunção sistólica e diastólica. No ECG a longo prazo observou-se, em rapazes, uma limitação na variação do ritmo cardíaco como possível primeiro sinal de uma disfunção cardíaca.

A hipertrofia ventricular esquerda é a primeira prova da cardiomiopatia de Fabry (grau de provas II a).

Comentário: Em mais de 50% dos homens e em cerca de 33% das mulheres com M. Fabry é observada uma hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (Linhart et al., 2007, Weidemann et al., 2005). Os homens desenvolvem uma HVE mais cedo que as mulheres (Niemann et al., 2011). Existe uma correlação positiva da hipertrofia ventricular esquerda com a frequência de arritmia e as doenças da válvula mitral e aórtica (Linhart et al., 2007). Se não for tratada, a hipertrofia ventricular esquerda irá progredir. Uma obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo aconteceu apenas raramente no âmbito de uma hipertrofia. Na maioria dos pacientes trata-se de uma hipertrofia ventricular esquerda concêntrica (Linhart et al., 2007, Weidemann et al., 2005). Apenas em cardiomiopatias avançadas é que se pode dar uma hipertrofia septal assimétrica devido à redução da espessura da parede póstero-lateral (Weidemann et al., 2005; Moon et al., 2003; Weidemann et al., 2009; Weidemann et al., 2011, Niemann et al., 2011).

Típico da cardiomiopatia avançada é o surgimento de uma fibrose intramiocárdica (grau de provas II a).

Comentário: A fibrose miocárdica apresenta-se no estado avançado da cardiomiopatia, geralmente nos segmentos basais póstero-laterais (Weidemann et al., 2005; Moon et al., 2003; Weidemann et al., 2009; Weidemann et al., 2011, Niemann et al., 2011). Tal pode ser comprovado através de uma "late enhancement imaging", durante uma tomografia. Na fase final é também possível ver uma redução da espessura destes segmentos de

parede com anomalias regionais de motilidade de parede, que podem facilmente ser confundido com um enfarte do miocárdio passado. A chamada fibrose de substituição tem uma influência negativa no prognóstico (Weidemann et al., 2009).

Complicações no âmbito de uma manifestação cardíaca fazem parte dos principais motivos de morte da M. Fabry (grau de provas II a).

Comentário: Patel e os seus colaboradores analisaram a evolução natural da doença em 2.869 pessoas afetadas com Fabry, referente aos eventos cardiovasculares de enfarte do miocárdio, falha cardíaca ou morte causada por problemas cardíacos. No total, 5,8% dos homens e 3,7% das mulheres sofreram, em média, na idade entre os 45 e os 54 anos, um evento cardiovascular. O evento mais documentado foi a falha cardíaca (3,5% dos homens e 2,3% das mulheres). Uma hipertrofia ventricular demonstrou ser o preditor mais forte de um evento cardiovascular (valores limite: Mulheres septo diastólico final >10, homens septo diastólico final >11mm) (Patel et al., 2011). Arritmias cardíacas malignas aparentam ser responsáveis pela morte cardíaca súbita de muitos pacientes com Fabry (Shah et al., 2005).

3.6 Sistema nervoso central

O ataque isquémico transitório (AIT) ou o derrame são um evento frequente em pacientes com M. Fabry (grau de provas II a).

Comentário: Numa avaliação dos dados de 366 pacientes com Fabry, registados no Fabry Outcome Survey (FOS), Mehta e os seus colaboradores relataram (2004) sobre uma prevalência de derrames mais elevada em mulheres que em homens (27% vs. 12%). Numa revisão sistemática de 2011 é realçado o significado do derrame para a morbilidade e mortalidade de pacientes com M. Fabry (Feldt-Rasmussen, 2011). Numa avaliação de Buechner e os seus colaboradores, quase 25% dos pacientes sofreram de um evento cerebrovascular ao longo do desenvolvimento da doença de Fabry. A idade média para o AIT ou o ataque cardíaco era de 34 anos nos homens e 54 anos nas mulheres (Buechner et al., 2008; Sims et al., 2009). Outros estudos confirmaram que os homens são afetados, em média, mais cedo que as mulheres e também foram confirmados eventos de AIT em crianças (Mehta et al., 2004; Ramaswami et al., 2006; Pintos-Morell und Beck, 2009). Também pacientes que até ao momento não tinham sofrido nenhum AIT ou

derrame podem ter um chamado "small vessel disease" nos gânglios basais, tálamo e tronco cerebral, bem como na região periventricular, conforme Reisin e os seus colaboradores conseguiram demonstrar em 16 de 36 pacientes adultos sintomáticos com M. Fabry (Reisin et al., 2011).

Recidivas de derrame e AIT podem, em casos isolados, ser a primeira manifestação da doença (grau de provas II a).

Comentário: O problema cerebrovascular pode surgir juntamente com manifestações renais e cardíacas (Mehta et al., 2005; Schiffmann et al., 2009). Uma investigação de Sims e os seus colaboradores mostra, no entanto, que antes do primeiro derrame, em quase 71% dos pacientes masculinos e 77% dos pacientes femininos com Fabry não tinha sido diagnosticada qualquer doença renal ou cardíaca. 50% dos pacientes masculinos e 38% dos pacientes femininos sofreram o primeiro derrame antes da realização do diagnóstico de M. Fabry (Sims et al., 2009). Geralmente, recidivas de derrames e AIT estão muitas vezes associadas a um pior prognóstico da doença (Mitsias et al., 1996; Grewal, 1994; Burlina et al., 2011).

Em pacientes jovens com um derrame de causas incertas, deve excluir-se uma M. Fabry, especialmente quando existem sintomas adicionais como uma ectasia da artéria basilar (grau de provas II a).

Comentário: A prevalência de M. Fabry é, em certas populações, como pacientes jovens de derrames (18 – 55 anos), elevada e deve ser considerada como patogénica para, no mínimo, 1% destes pacientes para sofrerem um derrame (Brouns et al., 2010). Graças a Fellgiebel e os seus colegas (2011), a ectasia da artéria basilar foi apresentada como instrumento de rastreio para a M. Fabry. Por esse motivo, deve excluir-se a M. Fabry em pacientes jovens de derrames (18 – 55 anos), de ambos os sexos, com uma ectasia basilar (ver em baixo). Rolfs e os seus colaboradores analisaram o gene *GLA* em 721 adultos com um derrame criptogénico (18 – 55 anos). No total 4,9% dos homens e 2,4% das mulheres que sofreram um derrame, apresentavam uma mutação no gene *GLA*. Este desenvolveu maioritariamente derrames isquémicos na região vertebrobasilar (Rolfs et al., 2005).

Em exames de RM foram observadas as seguintes alterações do SNC em pacientes com M. Fabry:

- Lesões da substância branca (Crutchfield et al., 1998; Fellgiebel et al., 2006; Ginsberg et al., 2005; Viana-Baptista, 2011) – tal também foi comprovado, em casos raros, em crianças (grau de provas II a).
- Um fluxo sanguíneo cerebral deficiente (Moore et al., 2001) (grau de provas II a).
- Alterações das artérias vertebrobasilares (Ginsberg et al., 2005; Fellgiebel et al., 2011) (grau de provas II a).
- Vasos sanguíneos entrelaçados e dilatados (Fellgiebel et al., 2006; Ginsberg et al., 2005). (grau de provas II b).
- Uma indicação típica, mas apenas comprovável em cerca de 30% de todos os casos, de problemas do SNC em caso de M. Fabry são as alterações de sinal na ponderação em T1 da RM no tálamo pulvinar (Mehta et al., 2010). (grau de provas II a).

3.7 Órgãos sensoriais

3.7.1 Olhos

A maioria de todos os pacientes com M. Fabry apresentam alterações oculares que podem ser diagnosticadas de forma não invasiva (grau de provas II b).

Comentário: Alterações oftalmológicas em caso de M. Fabry afetam a córnea, a lente e os vasos sanguíneos da conjuntiva e da retina. Sintomas oftalmológicos correspondentes encontram-se já em cerca de 60-70% das crianças com M. Fabry (Ramaswami et al., 2006; Pintos-Morell und Beck, 2009). Geralmente, estas alterações não causam uma limitação da visão (Nguyen et al., 2005).

A característica ocular específica mais frequente é a Córnea verticilata (CV, opacidade em espiral superficial por baixo do centro da córnea), que é observada em 40-90% dos pacientes (Nguyen et al., 2005; Sodi et al., 2007, Samiy, 2008). As alterações da córnea podem ser reconhecidas, geralmente, através da lâmpada de fenda no exame oftalmológico. Histopatologicamente, as alterações no âmbito de uma córnea verticilata podem ser comprovadas no feto já durante a 22.^a semana de gestação (Tsutsumi et al., 1984), caso contrário, em crianças, as alterações oculares podem ser completamente inexistentes durante a primeira década (Samiy, 2008).

Para além de uma terapia com amiodarona, mais raramente a cloroquina ou outros fármacos

anfílicos, a M. Fabry é a causa mais comum para esta opacidade da córnea. Enquanto que uma CV induzida por medicamentos é reversível após o fim da terapia, ela persiste em pacientes com M. Fabry, mesmo que estejam sob uma TRE (Falke et al., 2008; Wasielica-Poslednik et al., 2011). Pior caracterizado está uma outra opacidade da córnea, a chamada "haze", como opacidade difusa do estroma da córnea. Esta alteração parece ser consideravelmente mais rara que a CV, possivelmente também é ignorada em caso de um desenvolvimento mais discreto.

Outras possíveis anomalias são os vasos sanguíneos entrelaçados (Tortuositas vasorum) da retina e da conjuntiva. No entanto, estas alterações nos vasos sanguíneos não são patognomônicos; na região da conjuntiva são observadas ainda aneurismas nos vasos sanguíneos. A existência de vários vasos sanguíneos entrelaçados foi descrito num estudo como possível indicador para uma evolução negativa da doença cardíaca e renal (Sodi et al., 2007). São atribuídas à doença dois níveis de opacidade diferentes da lente: a chamada catarata de Fabry subcapsular anterior e posterior (Sher et al., 1979). A última é considerada específica da doença mas também é observada em outras doenças de armazenamento lisossomal, como a manoseidose. Ambas as formas de cataratas apenas podem ser avaliadas de forma satisfatória com a pupila dilatada através de medicamentos (motivo pelo qual os dados de prevalência da bibliografia são provavelmente demasiado baixos). Enquanto que a CV nos homens apenas é ligeiramente superior que nas mulheres, as outras alterações oculares surgem, no mínimo, com o dobro da frequência nos homens (Sodi et al., 2007; Samiy, 2008).

Na literatura mais antiga é possível encontrar uma série de relatórios de casos sobre complicações vasculares da retina (para a vista geral, consulte Samiy, 2008); curiosamente, tais relatórios faltam em publicações atuais, embora fosse de esperar que entretanto, graças à existência das grandes bases de dados, tais complicações fossem relatadas com mais frequência.

Cerca de 30% dos pacientes com M. Fabry sofrem de uma neuropatia ótica subclínica com escotomas discretos e subjetivos que não são identificados (Orssaud et al., 2003; Pitz et al., 2009).

O diagnóstico do microscópio da lâmpada de fenda da alteração ocular mais frequente, a córnea

verticilata, está menos dependente de exames que a Tortuositas vasorum ou a "catarata de Fabry".

3.7.2 Ouvidos

Em pacientes com M. Fabry surge frequentemente uma perda auditiva neurossensorial, especialmente da frequência alta, e um tinido (grau de provas I b).

Comentário: Estudos em coortes mais pequenas (Germain et al., 2002) e maiores mostraram que a perda auditiva é, geralmente, um processo progressivo (Hegemann et al., 2006; Ries et al., 2007) ist. Trata-se maioritariamente de uma perda auditiva coclear (Ries et al., 2007). Em 5-30% dos pacientes é relatado ainda uma perda auditiva aguda, desenvolvida ao longo de poucas horas, até dias (Hegemann et al., 2006; Ries et al., 2007).

Um tinido pode surgir já em crianças e aparenta estar correlacionado com a gravidade da evolução da doença (Hegemann et al., 2006; Keilmann et al., 2009).

Independentemente da perda auditiva e do tinido, em muitos pacientes com M. Fabry, verifica-se ainda uma lesão do órgão vestibular (Palla et al., 2007; Sergi et al., 2010).

3.8 Qualidade de vida

A qualidade de vida de pacientes com M. Fabry sem tratamento causal é significativamente pior que a da população normal. Isto é válido tanto para homens (grau de provas IIb) como para mulheres (grau de provas I b).

Comentário: Existem estudos sobre a qualidade de vida de pacientes inexperientes com M. Fabry (ou seja, sem TRE) sobre homens da Grã-Bretanha (Miners et al., 2002) e dos EUA (Gold et al., 2002). Um estudo da fase III-B demonstra que também mulheres com M. Fabry sem tratamento, em comparação com a população normal, têm uma qualidade de vida consideravelmente inferior (Baehner et al., 2003).

Numa análise retrospectiva de 120 homens e mulheres com M. Fabry do Fabry Outcome Survey, a qualidade de vida em relação a pessoas com a mesma idade e sexo da população normal da Grã-Bretanha era igualmente consideravelmente inferior (Hoffmann et al., 2005).

Vários autores já demonstraram que esta limitação pode já ser relevante em crianças (Ries et al., 2005; Ramaswami et al., 2006; Hopkin et al., 2008).

3.9 Outras manifestações da M. Fabry

Magage e os seus colaboradores (2007) encontraram em 61% dos homens e 26% das mulheres com M. Fabry um distúrbio ventilatório restritivo.

Em pacientes com M. Fabry observou-se frequentemente uma osteopenia na região da coluna vertebral e do colo femoral (Germain et al., 2005).

Kleinert e os seus colaboradores estudaram a prevalência de uma anemia em 345 pacientes com M. Fabry: 47% dos homens e 20% das mulheres apresentaram níveis de hemoglobinas <13 g/dl (homens) ou <12 g/dl (mulheres). A existência de uma anemia era acompanhada, na maioria dos casos, por uma limitação da função renal, uma insuficiência cardíaca e/ou indícios de processos inflamatórios (níveis elevados de CRP) (Kleinert et al., 2005).

4 Diagnóstico em caso de suspeita de M. Fabry

Em caso de suspeita de M. Fabry, é efetuado um diagnóstico com base num exame enzimático e/ou genético-molecular. Pacientes com uma M. Fabry confirmada devem ser reencaminhados para um centro que tenha experiência na avaliação de indícios e terapia de doenças de armazenamento lisossomal.

- O exame básico em homens é a determinação da atividade enzimática α -Galactosidase A (AGLA) em leucócitos, em mulheres é a análise de mutação do gene *GLA*.
- Mutações que possam ser consideradas como patogénicas, são acompanhadas, em homens – porém não obrigatoriamente em mulheres – por uma atividade enzimática patológica reduzida.
- No caso de homens com uma atividade AGLA patológica reduzida deve partir-se do princípio de uma M. Fabry.
- 20-30% das mulheres com mutações causadoras de doenças apresentam uma atividade AGLA normal no sangue. Por isso, uma atividade enzimática normal nas mulheres não exclui a existência de uma M. Fabry. Em mulheres, é imprescindível a execução da análise genético-molecular do gene *GLA* para a

realização do diagnóstico.

4.1 Determinação da atividade AGLA (α -Galactosidase A)

Custam aprox. 60 Euros, disponibilidade dos resultados dentro de 1-2 semanas

4.1.1 Determinação da atividade AGLA nos homens

Em pessoas do sexo masculino, o método preferencial para a realização do diagnóstico é a determinação da atividade enzimática α -Galactosidase A em leucócitos do sangue (grau de provas IV).

Comentário: Como material de envio é necessário: Sangue Liquefite, sangue EDTA. Transporte à temperatura da sala, no máximo 2 dias. A determinação da atividade enzimática também pode ser executada com sangue seco em papel de filtro. Em caso de atividades reduzidas, aconselha-se um segundo exame noutro material (p. ex. sangue EDTA). Uma atividade AGLA patológica reduzida indica, geralmente, a existência de M. Fabry. A atividade enzimática de todos os homens com uma M. Fabry clinicamente óbvia, mas também quando é suave ("oligossintomática") ou (ainda) sem sintomas, está visivelmente abaixo da área normal (0-24%). Homens com uma atividade enzimática de 11-24% do valor normal apresentam muitas vezes um fenótipo ligeiro.

Quando o valor AGLA se encontra na área normal, exclui-se a M. Fabry em homens, com base no atual estado de conhecimento.

4.1.2 Determinação da atividade AGLA nas mulheres

A determinação da atividade AGLA em mulheres não possui qualquer relevância (grau de provas IV b).

Comentário: Portadoras de M. Fabry possuem um alelo GLA causador de doenças (mutado) e um intacto. Isto explica que uma parte das portadoras apresentem atividades enzimáticas na área normal. A atividade enzimática medida é influenciada por vários fatores genéticos e não genéticos, e o valor AGLA está na área patológica em apenas cerca de 10 % das portadoras (\leq 24% do valor normal). Em mulheres não é possível identificar nenhuma relação entre o nível elevado de atividade enzimática e a sintomatologia clínica. Exceto os

casos de portadoras geneticamente preservadas, é necessária a comprovação de uma mutação causadora de doença do gene *GLA* para confirmar o diagnóstico nas mulheres.

4.2 Exame genético-molecular

Mutações no gene *GLA* são, geralmente, mutações "privadas" específicas de famílias (grau de provas IV).

Comentário: A M. Fabry tem como base uma mutação no gene *GLA*, codificado para a enzima α -Galactosidase A (AGLA) e localizada no braço longo do cromossoma X, banda q22. A proteína precursora AGLA engloba 429 aminoácidos, incluindo na sequência-sinal do N-terminal de 31 bases. A parte codificadora de proteínas (1290 pares de bases) do gene está dividido em 7 exões, que por sua vez estão separados entre si por 6 intrões.

Uma grande parte das diferentes mutações *GLA* é conhecida (para uma vista geral consulte Gal, 2010). A maioria dos pacientes/famílias (~90%) portam as mutações específicas da família ("privadas"). Tal é possível confirmar – conforme a herança – nos familiares do caso índice. Uma M. Fabry também pode ser consequência de uma nova mutação.

4.2.1 Mutações causadoras de doenças

O significado de mutações *GLA* patogénicas únicas pode ser avaliado com base em três categorias (Gal et al., 2011). A seguinte avaliação reflete resultados de análises de mais de 500 mutações *GLA* diferentes em alguns milhares de pacientes com M. Fabry.

Categoria 1: Mutações com elevada probabilidade de causar doenças

(A) Do grupo das mutações pontuais

- *Mutações-Nonsense:* Através da troca de um nucleótido num dos 7 exões *GLA* surge um códon de parada prematuro. Mesmo que fosse suposto sintetizar proteína estável deste alelo *GLA*, surge uma proteína reduzida e inutilizável devido à interrupção da síntese da proteína *GLA*.
- *Mutações-emenda:* Estas alteram uma das duas primeiras (GT) ou últimas (AG) bases de nucleótidos num dos 6 intrões *GLA*. O dinucleótido GT e AG das chamadas sequências de consenso de splicing cria

sequências de sinais que são indispensáveis ao splicing normal do *GLA*-mRNA.

▪ *Mutações-missense*: A atividade enzimática da AGLA pode ser consideravelmente limitada quando, no seguimento de uma alteração genética, um aminoácido essencial à formação e/ou manutenção da estrutura biológica ativa ou faz parte do processo catabólico, é trocado por outro aminoácido. Variantes missense em todos os genes são, em princípio, problemáticos no que diz respeito à sua atribuição como base causadora de doenças, porque também podem ser polimorfos. Atualmente, utiliza-se as chamadas análises *in silico*, ou seja, programas de previsão, para chegar a uma interpretação. Este grupo das mutações pontuais com elevada probabilidade de causar doenças representa cerca de 25% de todas as mutações *GLA*.

(B) Alterações

A este grupo de mutações pertencem as alterações que alterem a quantidade de bases de nucleótidos ou que afetem duas ou mais bases de nucleótidos sequenciais. Fazem parte destes as deleções (inexistência de nucleótidos), duplicações e inserções (excesso de nucleótidos), inversões (sequências invertidas de nucleótidos) e as combinações das alterações mencionadas. Mesmo que fosse para ser sintetizada uma proteína estável a partir destes alelos *GLA* mutados, cria-se um AGLA inutilizável. Este grupo representa aprox. 29% de todas as mutações *GLA*.

Categoria 2: Mutações possivelmente causadoras de doenças

- Todas as outras *Mutações-missense* não referidas na categoria 1.
- Todas as outras *Mutações-emenda* não referidas na categoria 1.

Categoria 3: Mutações pouco prováveis de causar doenças

Mutações *GLA* que, nos homens, são acompanhadas de uma atividade AGLA normal ou apenas ligeiramente abaixo do limite, são consideradas como irrelevantes para a doença. Deve ter-se em atenção, no entanto, que homens com M. Fabry confirmada enzimaticamente, raramente são portadores de duas alterações de sequências *GLA* diferentes, uma causadora da doença e uma não patogénica. Aqui deve

mencionar-se especialmente a variante não patogénica p.Asp313Tyr, a que numa determinação da atividade AGLA no soro (mas não nos leucócitos) apresenta um valor baixo devido a uma pseudodeficiência, tal como seria condicionado numa M. Fabry clássica.

4.2.2 Análise de mutação para confirmação de diagnóstico em homens

Em homens é executada a análise genética quando a atividade enzimática AGLA é patológica (grau de provas IV).

Comentário: Em homens com uma atividade patológica da AGLA, aconselha-se a execução da confirmação de uma mutação causadora de doenças no gene *GLA*, para confirmar o indício enzimático e para a tipificação posterior de familiares interessados. Em caso de indícios confirmados enzimaticamente e inexistência de uma mutação *GLA* causadora de doenças no diagnóstico genético-molecular de rotina, deve assumir-se, mesmo assim, uma M. Fabry.

4.2.3 Análise de mutação para confirmação de diagnóstico em mulheres

Em mulheres deve efetuar-se sempre um exame genético-molecular do gene *GLA* para confirmação da doença (grau de provas III).

Comentário: Embora as mulheres sejam afetadas de várias formas pela doença, não é incomum encontrar uma atividade normal da enzima α -Galactosidase A. Para a realização do diagnóstico deve-se, por isso, efetuar sempre um exame genético-molecular. Em caso de uma mutação conhecida na família, é possível confirmar facilmente o diagnóstico através de uma análise específica da mutação. Se a anamnese familiar for negativa, deve efetuar-se uma análise genético-molecular do gene *GLA* para a realização do diagnóstico.

4.3 Exame familiar e aconselhamento genético

Os pacientes devem ser elucidados quanto aos resultados de ADN no âmbito de um aconselhamento genético (grau de provas IV).

Comentário: Pré-requisitos de uma análise genético-molecular são a respetiva elucidação e a assinatura de um documento de aceitação por parte do paciente. Independentemente do sexo dos pacientes

e segundo a lei referente aos diagnósticos genéticos, deve oferecer-se aos pacientes um aconselhamento genético no caso de um diagnóstico enzimático positiva ou resultado de ADN positivo. No caso de pessoas de risco assintomáticas, deve-se, no mínimo, oferecer um aconselhamento genético, através de um médico qualificado, antes da análise genética ou antes da comunicação dos resultados e deve ser mantido um tempo de reflexão entre o primeiro aconselhamento genético e a recolha de sangue. O objetivo é fornecer toda a informação, caso os pacientes ou os seus familiares tenham mais perguntas (p. ex. herança do cromossoma X, avaliação dos resultados de ADN, diagnóstico pré-natal). Em caso de utilização dos resultados de familiares, devem ser respeitados os respetivos termos de proteção de dados.

Uma análise genealógica é sempre aconselhada. A anamnese familiar completa faz parte, obrigatoriamente, do diagnóstico em caso de suspeita de M. Fabry (Gal et al., 2012).

4.4 Determinação de Gb3 e lyso-Gb3

A determinação de Gb3 na urina ou em biopsias de tecido pode, em princípio, apresentar indícios da existência de M. Fabry. Para um diagnóstico seguro com base em Gb3 não existem, até ao momento, provas suficientes. Um novo biomarcador, lyso-Gb3, pode contribuir para a melhoria da realização do diagnóstico e, principalmente, para a monitorização (Aerts et al., 2008).

4.5 Diagnóstico diferencial

O espectro de possíveis diagnósticos diferenciais em caso de M. Fabry é largo e deve ser observado em ligação com a sintomática clínica inicial (grau de provas II a).

Comentário: Diagnósticos errados comuns são, p. ex., dores de crescimento, síndrome do cólon irritável, M. Menière, M. Osler, doenças reumáticas, esclerose múltipla, derrame criptogénico ou problemas neurológicos (Mehta A et al., 2004).

5. Diagnóstico em caso de confirmação de M. Fabry

Após diagnóstico de uma M. Fabry, deve ser efetuado um exame inicial aos órgãos e sistemas de órgãos geralmente afetados. Fazem parte, obrigatoriamente, a pele, o trato gastrointestinal, olhos, ouvidos, cérebro, sistema nervoso (incluindo dores e qualidade de vida), coração e rins (ver imagem 1).

Comentário:

- Manifestações tais como nefropatia, doenças cardíacas e cerebrovasculares podem reduzir a esperança de vida e devem ser controladas no âmbito dos exames anuais de follow-up.
- Os exames iniciais e as análises de follow-up são idênticos em mulheres e homens.

Imagem 1 Algoritmo para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com M. Fabry (adaptado de Mehta A et al., 2010).

Famíliares com M. Fabry		Sintomas que indicam uma M. Fabry				
		<ul style="list-style-type: none"> • p. ex. acroparestesias, angioceratomas, hipersensibilidade a calor e frio, problemas gastrointestinais, etc.) 				
Homens: Análise bioquímica / genética			Mulheres: Análise genética			
<ul style="list-style-type: none"> • Atividade α-Galactosidase A em leucócitos do sangue • Confirmação: Análise genético-molecular do gene <i>GLA</i> 			<ul style="list-style-type: none"> • Análise genético-molecular do gene <i>GLA</i> 			
Dores / qualidade de vida	Sistema neurológico	Olhos / ouvidos	Função renal	Função cardíaca	Trato gastro-intestinal	Pele
<ul style="list-style-type: none"> • p. ex. IRD, WHO5, MDI10, SF-36 	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrassom Doppler-Duplex • RM à cabeça • Neurografia 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame de lâmpada de fenda • Audiograma 	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminúria • Creatinina, TFG • Ultrassons • Pressão arterial 	<ul style="list-style-type: none"> • ECG • Ecocardiografia • ECG a longo prazo • Se necessário, RM do coração 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarreia • Prisão de ventre • Dores abdominais 	<ul style="list-style-type: none"> • Angioceratomas • Disidrose • Teleangiectasias

5.1 Rins

5.1.1 Exame inicial

Para o diagnóstico precoce da M. Fabry e a identificação atempada do prognóstico desfavorável da nefropatia de Fabry, deve efetuar-se um diagnóstico extensivo em todos os pacientes.

Comentário: Crianças e adultos com M. Fabry devem ser alvos de exames iniciais quanto a uma manifestação renal (taxa de filtração glomerular reduzida, nefropatia de Fabry). Para tal, devem ser feitos os seguintes exames:

- Creatinina, eliminação de creatinina, estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) através da fórmula MDRD ou fórmula de Schwartz (estimativa da TFG em crianças, Schwartz et al., 2009)
- Proteinúria
 - Tiras de teste (microalbuminúria ou proteinúria)
 - Quociente ger. de proteína e albumina/creatinina na primeira urina da manhã
 - Proteína em urina de 24 horas
- Ultrassons (lesões vasculares)
- Tensão arterial de 24h

Em caso de confirmação de M. Fabry e suspeita de uma segunda doença, pode fazer sentido/ser necessária uma histologia dos rins (biópsia) para um diagnóstico diferencial.

Para a confirmação do diagnóstico e controlo de progresso, a biópsia aos rins fora dos estudos controlados (comité ético) não é aconselhada.

5.1.2 Follow-up

Independentemente da existência de sintomas neurológicos devem ser efetuadas análises de follow-up a cada 12 meses

Comentário: Os seguintes exames devem ser feitos em crianças e adultos:

- Creatinina, eliminação de creatinina, TFG (fórmula MDRD) ou fórmula de Schwartz (estimativa da TFG em crianças)
- Proteinúria
 - Tiras de teste (microalbuminúria ou proteinúria)
 - Quociente ger. de proteína/creatinina e albumina/creatinina na primeira urina da manhã
 - Se necessário, proteína em urina de 24 horas
- Tensão arterial

Ultrassons devem apenas ser usados em caso de necessidade (nenhuns sintomas específicos de Fabry). Uma biópsia aos rins (histologia) deve ser ponderada apenas no caso de um progresso da doença apesar da TRE (por motivos de prognóstico).

5.2 Coração

5.2.1 Exame inicial

Um diagnóstico cardíaco exaustivo deve ser efetuado em todos os pacientes com um novo diagnóstico da doença de Fabry.

Comentário: Deve procurar-se em todos os pacientes com M. Fabry, durante a primeira apresentação, problemas cardíacos e efetuar uma avaliação das possíveis cardiomiopatias. Em relação a isto deve ser determinado o seguinte diagnóstico:

- ECG
- ECG de 24 horas
- Ecocardiografia
- Tomografia cardíaca (com Late Enhancement Imaging)

Estes aconselhamentos são válidos para crianças e adultos. No âmbito do diagnóstico do ECG, procura-se especialmente alterações de repolarização, sinais de hipertrofia e intervalo PQ reduzido (ECG em repouso) e arritmias cardíacas malignas (ECG de 24 horas). No âmbito da ecocardiografia, deve recolher-se um conjunto padrão de dados e quantificar especialmente a espessura da parede diastólica final do septo e da parede posterior, bem como da função sistólica e diastólica. Após uma potencial fibrose de substituição, a procura deve ser feita com ajuda da tomografia.

Uma tomografia e uma biópsia miocárdica devem ser efetuadas apenas caso existam indicações muito especiais: A biópsia miocárdica permite uma clarificação de diagnóstico sobre se existe algum problema cardíaco. Com base no estado atual de conhecimento, ela não é indicada quando é necessária uma confirmação de mutação ou em pacientes masculinos com atividade enzimática consideravelmente reduzida.

5.2.2 Follow-up

Caso existam provas ou sintomas cardíacos, deve efetuar-se um exame de follow-up todos os 12 meses. Caso não existam sintomas ou provas cardíacos, bastam exames de progresso a cada 24

meses. Basicamente, devem ser feitos os mesmos exames que os exames iniciais.

5.3 Sistema nervoso

A avaliação das manifestações neurológicas específicas de órgãos no caso de M. Fabry é feita, basicamente, no contexto da manifestação geral e até no grau da participação de outros órgãos (especialmente coração e rins).

5.3.1 Exame inicial

Na avaliação dos sintomas neurológicos da M. Fabry, devem ser efetuados exames clínicos com foco nos sintomas vasculares e no envolvimento do sistema nervoso autónomo.

Comentário: Os seguintes exames devem ser feitos em crianças e adultos:

- Ultrassons Doppler e Duplex: Em caso de M. Fabry encontram-se, apenas em alguns casos, vasos macroangiopáticos; em vez disso, é típico um aumento da espessura da íntima média (homogéneo, geralmente sem ulcerações da íntima). Uma indicação importante é a ectasia da artérias basilar.
- RM à cabeça
- Avaliação da intensidade da dor e qualidade de vida: p. ex., IRD (questionário sobre dor), WHO5 (questionário sobre depressão), MDI10 (permite classificação conforme ICD10) ou/e SF-36 (desvantagem: muito abrangente)

5.3.2 Follow-up

Em caso de existência de sintomas neurológicos (especialmente vasculares), devem ser efetuadas análises a cada 12 meses. No caso da inexistência de sintomas neurológicos, aconselha-se a análises de follow-up a cada 24 meses.

Comentário: Aconselha-se os seguintes exames para crianças e adultos:

- Ultrassons Doppler e Duplex
- SF-36, IRD ou questionários alternativos selecionados.
- RM à cabeça

Em caso de progresso clínico ou novo surgimento de sintomas apesar do TRE:

- Ultrassons Doppler e Duplex

- RM à cabeça
- SF-36, IRD ou questionários alternativos selecionados

5.4 Trato gastrointestinal

O diagnóstico gastrointestinal segue-se no âmbito do procedimento geral em caso de queixas abdominais e irá englobar, geralmente, um ultrassom transabdominal, uma gastroscopia (EGD com biopsias), bem como uma colonoscopia (com biopsias). Para além disso, pode ser necessário ter em conta um teste respiratório H2 e uma endoscopia por cápsula de vídeo.

Comentário: Deve ter-se em consideração que, apesar de queixas gastrointestinais graves, todos os exames com aparelhos e de laboratório podem continuar sem apresentar resultados (MacDermot et al., 2001).

5.5 Ouvidos

5.5.1 Exame inicial

Deve ser efetuado em todos os pacientes de Fabry uma estimativa médica otorrinolaringológica durante o exame inicial, especialmente se já existir uma redução auditiva, um tinido ou problemas de equilíbrio.

Comentário: Aconselha-se os seguintes exames para crianças e adultos:

- Exame médico otorrinolaringológico com diagnóstico auditivo e, se necessário, de tinido
- Verificação do aparelho vestibular

5.5.2 Follow-up

Caso já exista uma redução auditiva, um tinido ou problemas de equilíbrio, as análises de follow-up devem ser efetuadas a cada 12 meses, caso contrário, as análises de follow-up podem ser efetuadas a cada 24 meses.

Comentário: Aconselha-se os seguintes exames para crianças e adultos:

- Exames de audiometria do limiar tonal
- Se necessário, diagnóstico de tinido e de equilíbrio

6. Depressões e qualidade de vida

A qualidade de vida relativa à saúde deve ser identificada regularmente em crianças e adultos, como instrumento de monitorização complementar.

Comentário: Uma doença multissistémica que é caracterizada através de queixas crónicas (especialmente dores), uma duração de diagnóstico longa e uma esperança de vida reduzida, representa um risco elevado ao aparecimento de um transtorno de humor: Num estudo de Cole e os seus colaboradores, quase metade dos pacientes inquiridos sofria de uma depressão de manifestação clínica (Cole et al., 2007).

Estudos sobre a qualidade de vida relativa à saúde (física, psicológica e social, bem como de funcionalidade) demonstram igualmente limitações. Um levantamento da Grã-Bretanha, com 38 homens com M. Fabry (questionários SF-36 e EQ-5D) mostrou que em todas as dimensões de teste existia uma qualidade de vida consideravelmente reduzida em relação à população normal (Miners et al., 2002). Um estudo semelhante em homens com M. Fabry, dos EU, confirmou estes dados (Gold et al., 2002). Um estudo da fase III-B da Alemanha demonstrou que as mulheres com M. Fabry possuíam uma qualidade de vida reduzida, em todas as dimensões do SF-36, em comparação com a população normal (Baehner et al., 2003). Outros estudos em mulheres heterozigotas confirmaram igualmente uma redução considerável da qualidade de vida (Street et al., 2006; Wang et al., 2007). Outro estudo de Hoffmann e os seus colaboradores confirmou a qualidade de vida significativamente reduzida (questionário EQ-5D) em 120 homens e mulheres (Hoffmann et al., 2005).

Também em crianças com M. Fabry já foi confirmada uma qualidade de vida reduzida em algumas dimensões da QdVRS (Hopkin et al., 2008; Ries et al., 2005).

7. Terapia e acompanhamento

A terapia de M. Fabry exige uma cooperação de várias especialidades médicas. Fazem parte, em primeira linha, médicos de clínica geral, pediatras, nefrologistas, cardiologistas, neurólogos, gastroenterologistas, dermatólogos, oftalmologistas, otorrinolaringologistas /audiologista pediátrico e geneticistas humanos. Uma assistência psiquiátrica

ou psicossomática é necessária, dependendo de estados individuais da doença.

Após confirmação de diagnóstico, o paciente deve ser reencaminhado para um centro com experiência no diagnóstico e terapia da doença, para a execução do exame inicial e planejamento da terapia.

Comentário: São perseguidos os seguintes objetivos da terapia:

- Redução das queixas (especialmente dores),
- Evitar a progressão de manifestações em órgãos (especialmente rins, coração e SNC),
- Melhoria da qualidade de vida e da manifestação em órgãos
- Normalização da esperança de vida.

O tratamento atualmente disponível em caso de M. Fabry engloba TRE e terapias de acompanhamento das manifestações em órgãos e sintomas.

Pacientes com M. Fabry necessitam, na maioria dos casos, de um acompanhamento especialmente intensivo, complexo e multimodal.

7.1 Terapia de reposição enzimática

Desde 2001 está disponível uma opção de tratamento causal com a TRE, de forma a compensar o déficit ou perda de função da α -Galactosidase A (AGLA). A enzima AGLA criada através da tecnologia genética na TRE é injetada intravenosamente a cada 14 dias. A terapia é para toda a vida. São permitidas duas terapias de reposição enzimática:

- A agalsidase alfa (Replagal®) é produzida numa linhagem celular humana e é administrada numa dose de 0,2 mg/kg do peso corporal.
 - A agalsidase beta (Fabrazyme®) é produzida de forma recombinante em células CHO (CHO = ovário de hamster chinês) e é administrada numa dose de 1,0 mg/kg do peso corporal.

O objetivo da TRE é manter uma função normal dos órgãos ou, no melhor dos casos, fazer retroceder uma manifestação existente nos órgãos. A TRE é atualmente a única possibilidade para abrandar a progressão da doença e evitar as suas consequências (Mehta et al., 2010).

7.1.1 Dados sobre eficiência

A terapia de reposição enzimática é clinicamente eficiente, especialmente no âmbito da melhoria da qualidade de vida, dores, função renal e cardíaca (grau de provas Ib).

Comentário: Para a TRE com agalsidase alfa ou agalsidase beta existem apenas um número limitado de estudos aleatórios (Eng et al., 2001; Schiffmann et al., 2001; Hajioff et al., 2003; Banikazemi et al., 2007; Hughes et al., 2008). Após autorização das duas substâncias de reposição enzimática, no ano 2001, foi efetuada, geralmente, uma TRE em pacientes diagnosticados. Os dados disponíveis referentes ao tratamento a longo prazo com agalsidase alfa ou agalsidase beta são gerados, geralmente, de estudos de extensão em aberto dos exames da fase III e dos dois registos de pacientes "Fabry Outcome Survey (FOS)" e "Fabry Registry" (ver ponto 8 "Registos de pacientes internacionais"). Foram publicados dados de longo prazo com uma duração de observação de até 5 anos.

Estudos de terapia com agalsidase alfa e agalsidase beta apresentam uma redução de Gb3 na urina e plasma, bem como uma redução de depósitos de Gb3 no endotélio microvascular nos rins, coração e pele (Eng et al., 2001; Schiffmann et al., 2001; Baehner et al., 2003; Wilcox et al., 2004; Eto et al., 2005; Ries et al., 2006; Germain et al., 2007; Hughes et al., 2008; Wraith et al., 2008; Whybra et al., 2009). A redução dos níveis de Gb3 no plasma pôde ser comprovada após apenas três meses de terapia (van Bremen et al., 2011).

Quadro 2. Comprovativo de eficácia de uma TRE em pacientes com M. Fabry – vista geral dos resultados de estudos clínicos.

Sistema de órgãos ou sintoma (homens, mulheres)	Efeito	Enzima	Referência
Rins	Estabilização da função renal ou abrandamento da redução de eIFG (duração de observação até 4,5 anos)	Agalsidase alfa	Branton et al., 2002 Beck et al., 2004 Schwartz et al., 2006 Schiffmann et al., 2006 Feriozzi et al., 2009 West et al., 2009
		Agalsidase beta	Wilcox et al., 2004 Breunig et al., 2006 Germain et al., 2007 Banikazemi et al., 2007
Coração	Redução da massa ventricular esquerda (duração de observação até 5 anos)	Agalsidase alfa	Bachner et al., 2003 Beck et al., 2004 Hughes et al., 2008 Mehta et al., 2009 Whybra et al., 2009
		Agalsidase beta	Weidemann et al., 2003 Spinelli et al., 2004 Imbriaco et al., 2009 Weidemann et al., 2009 Machann et al., 2011
SNC	Redução da velocidade elevada do fluxo sanguíneo	Agalsidase alfa	Moore et al., 2001 Moore et al., 2002
Trato gastrointestinal	Redução da intensidade e frequência dos sintomas gastrointestinais (dores abdominais, diarreia)	Agalsidase alfa	Dehout et al., 2004 Hoffmann et al., 2007 [b]
		Agalsidase beta	Banikazemi et al., 2005
Audição	Estabilização da capacidade auditiva	Agalsidase alfa	Hajioff et al., 2003 Hajioff et al., 2006
Dores	Redução contínua de dores neuropáticas e estabilização (IRD; duração de observação até 5 anos)	Agalsidase alfa	Schiffmann et al., 2001 Beck et al., 2004 Hoffmann et al., 2005 Hoffmann et al., 2007 [a] Mehta et al., 2009 Whybra et al., 2009
Sistema nervoso periférico	Melhoria da função do sistema nervoso periférico	Agalsidase beta	Hilz et al., 2004
Disidrose	Melhoria da produção deficiente de suor	Agalsidase alfa	Schiffmann et al., 2003
Populações especiais			
Crianças	Redução de dores (IRD), redução da administração de medicamentos contra as dores (duração de observação até 4 anos)	Agalsidase alfa	Ries et al., 2006 Ramaswami et al., 2007 Schiffmann et al., 2010
	Melhoria da variação do ritmo cardíaco (rapazes) (duração de observação até 4 anos)	Agalsidase alfa	Ries et al., 2006 Schiffmann et al., 2010
	Melhoria da produção deficiente de suor	Agalsidase alfa	Ries et al., 2006
	Redução dos sintomas gastrointestinais (dores abdominais)	Agalsidase alfa	Hoffmann et al., 2007 [b]
		Agalsidase beta	Wraith et al., 2008
Qualidade de vida (QdV) (homens, mulheres, crianças)			
	Melhoria na EuroQdV (duração de observação até 5 anos)	Agalsidase alfa	Mehta et al., 2009
	Melhoria no EQ-5D	Agalsidase alfa	Beck et al., 2004 Hoffmann et al., 2005
	Melhoria no SF-36	Agalsidase beta	Watt et al., 2010
	Melhoria da QdV relacionada com a saúde em crianças	Agalsidase alfa	Ramaswami et al., 2007

Num estudo de Banikazemi e os seus colaboradores, em pacientes com uma redução renal leve até moderada, uma TRE abrandou significativamente, em comparação com o Placebo, o tempo até ao primeiro evento clínico (renal, cardíaco, cerebrovascular ou morte). A duração de observação média neste estudo foi de 18,5 meses (Banikazemi et al., 2007). Outros estudos sobre a TRE confirmam o efeito clínico, especialmente em relação às dores, qualidade de vida e as manifestações em órgãos que possam limitar a esperança de vida em rins e coração (ver quadro 2). A eficiência da TRE foi também confirmada em crianças (ver quadro 2).

Ambas as substâncias disponíveis apresentam desvios no padrão de glicosilação (Lee et al., 2003). Nos dados disponíveis até ao momento não existe qualquer indicação referente a diferenças clínicas relevantes em relação à eficiência. Um

estudo independente no Canadá está a investigar atualmente a agalsidase alfa 0,2 mg/kg e agalsidase beta 1,0 mg/kg em comparação direta – são esperados mais resultados deste estudo em breve (Sirrs et al., 2010).

A TRE pode ter como efeito a redução das dores neuropáticas (grau de provas I b).

Comentário: Num estudo de fase I/II, a infusão de 5 doses de agalsidase beta (0,3-3,0 mg/kg a cada duas semanas) teve como efeito uma melhoria da sensação geral de dor e da intensidade atual da dor em comparação com o início do estudo (Eng et al., 2001). Também no estudo aleatório de dupla ocultação e controlado para agalsidase alfa, os pacientes relataram dores significativamente mais reduzidas sob TRE, enquanto que tal não foi relatado no grupo de Placebo (Schiffmann et al., 2001). Uma observação posterior destes pacientes ao longo de 3 anos confirmou estes resultados (Schiffmann et al., 2003).

O estudo aleatório de dupla ocultação e controlado para agalsidase beta também apresentou após 20 semanas de TRE uma melhoria significativa da sensação de dor, em comparação com o início do estudo, no entanto, este também foi o efeito no grupo de Placebo (Eng et al., 2001).

Também a análise retrospectiva a longo prazo de grupos maiores de pacientes não fornece nenhuma avaliação consistente da eficiência da TRE sobre as dores. Uma análise retrospectiva de 752 pacientes com M. Fabry (393 mulheres, 353 homens) da base

de dados FOS apresentou uma melhoria das dores após 24 e 36 meses (Hoffmann et al., 2007 [b]).

Uma outra avaliação da base de dados FOS, referente apenas a mulheres, não conseguiu confirmar estes resultados (Hughes et al., 2011). Os autores concluíram que é possível atingir uma melhoria das dores, provável e principalmente num estado inicial da terapia, mas a longo prazo não apresenta resultados tão significativos. Tal contradiz Mehta et al., que registou uma melhoria significativa das dores após cinco anos, em 181 adultos (dos quais, 126 homens) (Mehta et al., 2010).

A experiência da TRE em crianças com M. Fabry é igualmente heterogénea no que diz respeito à melhoria das dores. Os resultados de um estudo prospetivo e aberto sobre a segurança e eficiência da TRE em crianças confirmam uma melhoria considerável da intensidade da dor, comparativamente com o início do estudo (Schiffman et al., 2010).

Numa análise retrospectiva FOS dos dados de 98 crianças, em comparação com a população geral, Ramaswami et al. não conseguiu encontrar uma redução significativa da prevalência da dor, após até 2 anos (Ramaswami et al., 2011). Os pacientes que já apresentavam ataques de dores ou dores crónicas aquando do início do estudo, relataram uma melhoria destes problemas após dois anos.

Os conjuntos de estudos e a seleção de instrumentos, por vezes, muito diferentes para a identificação das dores, devem ser tidos em consideração na avaliação destes resultados. No geral, a TRE em pacientes com M. Fabry parece conseguir regenerar fibras nervosas em áreas de pele proximais (Üceyler et al., 2011). O facto de nem todos os pacientes relatarem uma melhoria das dores pode ter como causa um dano irreversível das fibras nervosas e ser justificação para um início precoce da TRE no caso de M. Fabry (Hilz et al., 2004).

Em caso de dores que não possam ser controladas com analgésicos comuns e que também não respondam ao TRE, pode fazer sentido a aplicação de Gabapentina (Ries et al., 2003) e Carbamazepina (Filling-Katz et al., 1989).

7.1.2 Indicação e início de terapia

Em caso de M. Fabry, a TRE é a única possibilidade para evitar a progressão da doença e as suas consequências (grau de provas I b).

Comentário: Para evitar os depósitos primários de Gb3 e as manifestações clínicas daí resultantes, a TRE deve ser iniciada o mais rapidamente possível após confirmação do diagnóstico de M. Fabry e da documentação correspondente sobre a gravidade clínica ou a progressão de sintomas.

Aconselhamentos para pacientes masculinos e femininos:

- A indicação da TRE é dada, independentemente da idade, sempre que existam sinais de uma manifestação relevante em órgãos (coração, rins, cérebro, dores). O tratamento é para toda a vida.

7.1.3 Tolerância

A TRE é, no geral, bem tolerada sem diferenças entre homens e mulheres ou crianças (grau de provas II b).

Comentário: As contraindicações mais comuns que podem surgir como resultado da TRE são as reações às infusões.

Estas incluem especialmente dores de cabeça, parestesias, vermelhidões, afrontamentos, febre, calafrios, sensação de frio, náuseas, vômitos e fadiga (folheto informativo Fabrazyme® 2010, folheto informativo Replagal® 2010).

A maioria das reações às infusões eram leves a moderadas nos estudos terapêuticos. Surgem, geralmente, durante os três primeiros meses após o início da terapia e a sua frequência voltava a diminuir com a duração da TRE. Após o tratamento principal dos problemas (redução da taxa de infusão, administração de anti-inflamatórios não esteroides, anti-histamínicos e/ou glicocorticoides), a infusão pode ser continuada, pela experiência, sem estas medidas de acompanhamento após poucas semanas/meses.

Formação de anticorpos

Quando a eficiência da TRE é reduzida, deve-se seguir uma determinação dos anticorpos. Caso dê positivo, pode-se considerar uma troca de medicamentos (grau de provas IV).

Comentário: Uma possível causa para as reações às infusões é a seroconversão com formação de anticorpos (Ac) contra proteínas humanas. Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes (> 80%) tratados com agalsidase beta, desenvolveram nos primeiros três meses de tratamento Ac IgG (folheto informativo Fabrazyme® 2010), sob agalsidase alfa

foram cerca de 24% dos pacientes no grupo dos homens, em pacientes femininos não foi possível verificar anticorpos (folheto informativo Replagal® 2010). Até ao momento não é claro o efeito da formação de Ac na eficiência do tratamento. Após a infusão de agalsidase beta, foram comprovados anticorpos IgE num número limitado de pacientes (folheto informativo Fabrazyme® 2010).

7.1.4 Especificidades da terapia em mulheres

Não existe qualquer indicação para interromper a TRE durante uma gravidez (grau de provas III).

Comentário: A indicação para a TRE em mulheres heterozigotas deve ser a mesma que em homens heterozigotos com os mesmos critérios (Baehner et al., 2003, Mehta et al., 2004). Uma TRE é aconselhada em mulheres, especialmente quando existem os seguintes sintomas ou manifestações em órgãos: Proteinúria, insuficiência renal, cardiomiopatia e/ou acroparestesias que não surgem apenas espontaneamente e não respondem a analgésicos ou não o fazem de forma suficiente (Weidemann et al., 2011).

A TRE deve ser feita também durante a gravidez, pois não foram detetadas influências negativas em mãe ou criança causadas pela entrega de enzimas em vários estudos de casos (Wendt et al., 2005; Germain et al., 2010; Politei et al., 2010), caso contrário existe uma progressão da doença sem a TRE.

7.1.5 Especificidades da terapia em crianças

Vários estudos confirmaram a eficiência da TRE também em crianças (grau de provas II a).

Comentário: Sob o tratamento verificou-se um retrocesso das acroparestesias (Ries et al., 2006; Ramaswami et al., 2007; Schiffmann et al., 2010) e das queixas abdominais (Hoffmann et al., 2007 [b]; Wraith et al., 2008). Também foram verificadas uma normalização da variação da frequência cardíaca (Ries et al., 2006; Schiffmann et al., 2010) e uma melhoria da produção deficiente de suor (Ries et al., 2006). Em todos os estudos foi comprovado um retrocesso das concentrações de Gb3 no soro e na urina (ver quadro 4).

7.1.6 Qualidade de vida

Com a TRE é possível garantir uma melhoria da qualidade de vida numa grande parte dos pacientes masculinos e femininos com M. Fabry, independentemente do medicamento utilizado (grau de provas II a).

Comentário: Nos estudos aleatórios de dupla ocultação sobre a TRE para M. Fabry, tanto com agalsidase alfa como com agalsidase beta, ainda não foi possível comprovar uma melhoria significativa de forma segura. Schiffmann et al. determinaram a qualidade de vida relacionada com as dores antes e durante a TRE, em homens com M. Fabry, mas este parâmetro não trata de uma dimensão de um instrumento da qualidade de vida mas de uma dimensão do Inquérito resumido da dor (Brief-Pain-Inventory) (Schiffmann et al., 2001). No entanto, foi possível verificar uma melhoria significativa da qualidade de vida relacionada com as dores nos homens tratados com agalsidase alfa, nas 24 semanas, em comparação com o Placebo (prova Ib). Com a terapia com agalsidase beta foi possível verificar uma melhoria em duas dimensões do SF-36 (funções físicas e emocionais) no estudo aleatório controlado de dupla ocultação de Eng et al., mas os homens com M. Fabry tratados com Placebo também relataram uma melhoria das funções físicas e dores corporais após 6 meses (Eng et al., 2001). Entretanto, muitos trabalhos já demonstraram a melhoria da qualidade de vida de pacientes com M. Fabry, sob tratamento, tanto com agalsidase alfa como também com agalsidase beta, quer sejam mulheres ou homens (Baehner et al., 2003; Hoffmann et al., 2005; Eto et al., 2005; Watt et al., 2010).

Uma avaliação de quatro anos do Fabry-Outcome-Survey comprovou uma tendência para a qualidade de vida melhorada em homens e mulheres sob TRE (Hughes et al., 2011). Deve ter-se em consideração que o tamanho da população foi, provavelmente, demasiado reduzida para demonstrar de forma segura um efeito. Na análise de cinco anos da mesma base de dados foi possível verificar uma melhoria significativa da qualidade de vida (Mehta et al., 2009).

Também em crianças foi possível – já após um período de intervenção de 12 a 13 semanas – uma melhoria significativa da qualidade de vida após início da TRE (Ramaswami et al., 2007).

Um levantamento regular da qualidade de vida em pacientes com M. Fabry sob TRE é desejável e faz todo o sentido (grau de provas I b).

Comentário: A utilização de um questionário padrão não substitui o veredito médico sobre o bem-estar do paciente e um acompanhamento terapêutico cuidadoso. A aplicação de um questionário padrão validado e baseado na idade, para a identificação da qualidade de vida pode contribuir a tornar visíveis as alterações sob a terapia.

7.1.7 Terapia de infusão em casa

Quando o paciente tiver recebido aprox. 6 tratamentos de TRE na clínica ou no consultório e não apresentar quaisquer reações às infusões, pode propor-se que as infusões sejam feitas em casa (grau de provas II b).

Comentário: Uma mudança das infusões para o ambiente caseiro facilita, na maior parte dos casos, a forma como se lida com a doença e melhora também a concordância. Entretanto existem experiências com a terapia de infusão em casa, no caso de M. Fabry, de vários países (Milligan et al., 2006; Linthorst et al., 2006; Schiffmann et al., 2006; Cousins et al., 2008; Guest et al.; 2010). São obrigatórios os seguintes pré-requisitos para a implementação do tratamento em casa:

- Formação das pessoas (p. ex. enfermeira / enfermeiro) sobre qual o tratamento a ser feito em casa (conhecimento sobre M. Fabry e TRE, experiência na criação de um acesso venoso). Devem ser conhecidas, em especial, medidas a tomar no caso de um efeito secundário.
- Antes do início da terapia de infusão em casa devem ser esclarecidas as questões legais (p. ex. a responsabilidade do médico responsável).

7.2 Terapias de acompanhamento

Para além da TRE, podem ser necessárias, dependendo dos sintomas e manifestações em órgãos, outras medidas de tratamento ou podem ter de ser ponderadas (ver quadro 3).

Quadro 3. Opções terapêuticas complementares no caso de sintomas ou danos decorrentes da M. Fabry (adaptado de Hughes et al., 2005; Eng et al., 2006; Mehta et al., 2010; Weidemann et al., 2011).

Dores	Evitar mecanismos de acionamento (esforço físico, calor, fortes flutuações de temperatura, stress, cansaço); Anticonvulsivos (p. ex. Fenitoína, Carbamazepina, Gabapentina, Topiramato), antidepressivos tricíclicos
Problemas de função renal, proteinúria	Inibidores da ECA, sartana, tratamento de anemia
Falha renal	Diálise ou transplante
Hipertensão	Anti-hipertensivos, p. ex. inibidores da ECA (sem betabloqueadores em caso de bradicardia sinusal)
Taquicardia	Antiarrítmicos, implante de um desfibrilador (CDI)
Bradicardia	Implante de um pacemaker
Insuficiência cardíaca	Diuréticos, inibidores de ECA (se necessário, sartana em caso de incompatibilidade de inibidores de ECA), pacemaker ou terapia CDI, transplante de coração
Estenose da artéria coronária	ACTP, CRM
Doença cerebrovascular	AVC (p. ex. aspirina ou outros antiagregantes plaquetários)
Dislipidemia	Estatinas
Obstrução das vias aéreas	Deixar de fumar, tentar terapia com broncodilatadores
Problemas de secreção de suor	Eventual injeção de toxina botulínica para inibição da secreção de suor no caso de hiperidrose
Esvaziamento gástrico retardado, dispepsia	Refeições leves e frequentes; metoclopramida, bloqueador de H2
Perda significativa da audição	Aparelho auditivo, implante coclear
Depressões	Acompanhamento psiquiátrico / psicológico; inibidor de recaptação de serotonina

7.2.1 Terapia nefrológica adicional

No caso de uma proteinúria e/ou hipertensão, é necessária uma terapia adicional, idêntica à aplicada em outros casos de doenças renais crônicas, para abrandamento do progresso (grau de provas III).

Comentário: A aplicação consequente do inibidor da ECA e bloqueador de AT-2 (sartana) em conjunção com uma TRE foi investigada, até ao momento, apenas em séries de casos não controlados no caso de M. Fabry (Tahir et al., 2007). Neste contexto, pode ser problemática uma tensão relativamente baixa que limite a concordância aquando da administração do medicamento. A terapia de acompanhamento referida em caso da M. Fabry não tem como objetivo principal a redução da tensão arterial até atingir um determinado valor pré-definido. É usada principalmente para estabilizar a função renal e para reduzir a proteinúria até um mínimo.

Uma insuficiência renal terminal é tratada da mesma forma como em pacientes sem M. Fabry (grau de provas III).

Comentário: No caso de pacientes com uma insuficiência renal terminal aconselha-se a execução de uma hemodiálise ou uma diálise peritoneal. Não existe qualquer contraindicação contra um transplante de rim. Após um transplante de rim nunca foi descrita uma recidiva na pessoa transplantada com base na função normal da enzima α -Galactosidase no órgão transplantado. Devido à situação metabólica patológica que continua a existir, deve continuar-se efetuar de forma inalterada a TRE, para evitar danos extra-renais. Existem dados publicados sobre a tolerância e eficiência de uma TRE em pacientes com transplante de rim (Ojo et al., 2000; Pastores et al., 2007; Mignani et al., 2008; Cybulla et al., 2009).

7.2.2 Terapia cardíaca adicional

Uma terapia cardíaca adicional deve ser efetuada em todos os pacientes com M. Fabry e cardiomiopatia (grau de provas III)

Comentário: A terapia adicional é especialmente necessário no caso de uma cardiomiopatia avançada. Um papel central é desempenhado, neste caso, pelos inibidores da ECA, os quais podem ter um efeito positivo sobre a regressão da hipertrofia. Deve ter-se em atenção que, especialmente os pacientes com M. Fabry, tendem a sofrer de hipertensão. Por isso, após o início de uma terapia de inibidores da ECA é necessário uma monitorização eficiente da tensão arterial (Weidemann et al., 2010).

Para além disso, todos os pacientes com arritmias taquirádias devem obter um bloqueador de β . Este protege igualmente contra arritmias ventriculares. Visto que muitos pacientes de Fabry também sofrem de braquicardias (Shah et al., 2005), deve-se, especialmente no caso de sintomas típicos como tonturas ou síncope, excluir anteriormente tal problema através de um ECG de 24 horas.

No âmbito de um tratamento contra a arritmia deve ter-se em atenção para que em pacientes com M. Fabry seja prescrita uma interação entre amiodarona e a enzima a substituir (Whitley et al., 1983). Por isso, uma terapia com amiodarona apenas deve ser aplicada após uma séria apreciação. Pacientes com uma cardiomiopatia avançada sofrem muitas vezes de bradicardias sintomáticas. Por isso, é indicada uma terapia com pacemaker para estes pacientes. Antes do implante é importante excluir arritmias ventriculares malignas que surgem geralmente no estado final da cardiomiopatia. Um desfibrilador (CDI) deve ser implantado neste caso, "conforme as diretivas gerais para o implante de CDI no caso de arritmias malignas (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias, Weidemann et al., 2010).

Muitas vezes, os pacientes com problemas cardíacos têm também queixas de angina do peito, a qual geralmente não pode ser justificada com a doença cardíaca coronária principal, mas com a small vessel disease. Neste caso pode considerar-se, após exclusão de uma DCC, preparados de nitroglicerina ou antagonistas de cálcio em doses reduzidas.

7.2.3 Terapia neurológica adicional

AITs/derrames recorrentes surgem em cerca de 25% de todos os pacientes com Fabry (grau de provas II a).

Comentário: Pacientes com M. Fabry têm um risco elevado de sofrer de um AIT ou um derrame (Feldt-Rasmussen, 2011). Neste pacientes, os AITs e os derrames surgem muitas vezes mais cedo que

em outros pacientes e o risco de recorrência é maior (Mehta et al., 2010; Viana-Baptista, 2011). Por esse motivo são necessárias profilaxias consequentes do AVC (antiagregantes plaquetários com ASS 75-100 mg ou 75 mg de clopidogrel, bem como tratamento da hipertensão arterial) e medidas de prevenção secundária (deixar de fumar, atividade física, tratamento com estatinas, ajuste do estado metabólico em caso de Diabetes mellitus) de forma analógica em relação à diretiva AWMF (Associação de Sociedades Médicas Científicas Alemã) "Derrame" (número de registo 053-011).

8. Organização de autoajuda

Grupo de autoajuda de M. Fabry na Alemanha:

MFSH – M. Fabry Selbsthilfegruppe e.V.
Guilleaumestr. 13
51065 Köln

E-mail: info@fabry-selbsthilfegruppe.de

Internet: <http://www.fabry-selbsthilfegruppe.de>

Bibliografia

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias J Am Coll Cardiol. 2006 Sep 5;48(5):e247-346.
2. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, van Roomen C, Mirzaian M, Wijburg FA, Linthorst GE, Vedder AC, Rombach SM, Cox-Brinkman J, Somerharju P, Boot RG, Hollak CE, Brady RO, Poorthuis BJ. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(8): 2812-7.
3. Anderson W. A case of angiokeratoma. Br J Dermatol. 1898; 10: 113-7.
4. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. NuclMedCommun. 1998;19(9): 887-91.
5. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. J Inherit Metab Dis. 2003; 26: 617-627.
6. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 77-86.
7. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab. 2005; 85: 255-259.
8. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest. 2004; 34: 838-844.
9. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin Iii HA, Kopp JB. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore). 2002; 81: 122-138.
10. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. Kidney Int. 2006; 69(7): 1216-21.
11. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, Van den Broeck M, Belachew S, Van Broeckhoven C, Redondo P, Hemelsoet D, Fumal A, Jeanette S, Verslegers W, Baker R, Hughes D, De Deyn PP; BeFaS Investigators. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. Stroke. 2010; 41(5): 863-8.
12. Bryan A, Knauff RF, Burns WA. Small bowel perforation in Fabry's disease. AnnInternMed. 1977; 86(3): 315-6.
13. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, Mignani R, Parini R, Di Vito R, Giordano GP, Simonelli P, Siciliano G, Borsini W. Central nervous system involvement in anderson-fabry disease: A clinical and MRI retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79: 1249-1254.
14. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. BMC Neurol. 2011; 11: 61.
15. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. Neurology. 1982; 32(5): 498-502.
16. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. J Inherit Metab Dis. 2007; 30: 943-951.
17. Cousins A, Lee P, Rorman D, Raas-Rothschild A, Banikazemi M, Waldek S, Thompson L. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. Br J Nurs. 2008; 17: 653-657.
18. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, Schiffmann R. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. Neurology. 1998; 50: 1746-1749.
19. Cybulla M, Walter KN, Schwarting A, Divito R, Feriozzi S, Sunder-Plassmann G. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. Transpl Int. 2009; 22: 475-481.
20. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. J Med Genet. 2006; 43: 347-352.
21. Dehout F, Roland D, Treille de Granseigne S, Guillaume B, Van Maldergem L. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy [corrected] in patients with Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2004; 27: 499-505.
22. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001; pp. 37-174.
23. Dütsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. J Clin Neurophysiol. 2002; 19(6): 575-86.
24. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, Banikazemi M. Fabry disease: baseline

- medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30(2): 184-92.
25. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006; 8: 539-548.
 26. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 9-16.
 27. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sakai N, Kitagawa T, Suzuki Y, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inher Metab Dis*. 2005; 28: 575-583.
 28. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Derm Syph*. 1898; 43: 187-200.
 29. Fachinformation Fabrazyme®, Stand der Information: 01/2010
 30. Fachinformation Replagal®, Stand der Information: 12/2010
 31. Falke K, Büttner A, Schittkowski M, Stachs O, Kraak R, Zhivov A, Rolfs A, Guthoff R. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247(4): 523-34.
 32. Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res Treat*. 2011; 2011: 615218.
 33. Fellgiebel A, Keller I, Martus P, Ropele S, Yakushev I, Böttcher T, Fazekas F, Rolfs A. Basilar artery diameter is a potential screening tool for fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31: 294-299.
 34. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurology*. 2006; 5: 791-795.
 35. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol*. 2009; 29: 353-361.
 36. Filling-Katz MR, Merrick HF, Fink JK, Miles RB, Sokol J, Barton NW. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology*. 1989; 39(4): 598-600.
 37. Flynn DM, Lake BD, Boothby CB, Young EP. Gut lesions in Fabry's disease without a rash. *ArchDisChild*. 1972; 47(251): 26-33.
 38. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, Geldenhuys L, West M, Ferluga D, Vujkovic B, Howie AJ, Burns A, Reeve R, Waldek S, Noël LH, Grünfeld JP, Valbuena C, Oliveira JP, Müller J, Breunig F, Zhang X, Warnock DG; all members of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(7): 2168-77.
 39. Friedman LS, Kirkham SE, Thistlethwaite JR, Platika D, Kolodny EH, Schuffler MD. Jejunal diverticulosis with perforation as a complication of Fabry's disease. *Gastroenterology*. 1984; 86(3): 558-63.
 40. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation*. 2007; 116: 350-351.
 41. Gal A. Molecular genetics of Fabry disease and genotype-phenotype correlation; in Elstein D, Altarescu G, Beck M (eds). *Fabry Disease*. 2010; pp 34–50.
 42. Gal A, Beck M, Winchester B. Clinical utility gene card for: Fabry disease. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(2).
 43. 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; 34(2): 509-14.
 44. Gal A, Schäfer E, Rohard I. The genetic basis of Fabry disease. In: Mehta A, et al (eds). *In: Fabry disease: perspectives from five years of FOS*. 2006; pp. 323-330.
 45. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet*. 2002; 3: 10.
 46. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet*. 2005; 68: 93-95.
 47. Germain DP, Bruneval P, Tran TC, Balouet P, Richalet B, Benistan K. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet*. 2010; 53: 111-112.
 48. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months

- of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1547-1557.
49. Ginsberg L, Valentine A, Mehta A. Fabry disease. *Practical Neurology.* 2005; 5: 110-113.
 50. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, Pashos CL. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res.* 2002; 11: 317-327.
 51. Grewal RP. Stroke in Fabry's disease. *J Neurol.* 1994; 241: 153-156.
 52. Guest JF, Jenssen T, Houge G, Aaseboe W, Tøndel C, Svarstad E. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favours home infusion. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40: 1104-1112.
 53. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inher Metab Dis.* 2003; 26: 787-794.
 54. Hajioff D, Hegemann S, Hegemann S, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Mehta A, Keilmann A. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 663-667.
 55. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Mehta A, Keilmann A. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 654-662.
 56. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004; 62: 1066-1072.
 57. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A [a]. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy—a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain.* 2007; 23: 535-542.
 58. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet.* 2005; 42: 247-252.
 59. Hoffmann B, Reinhardt D, Koletzko B. Effect of enzyme-replacement therapy on gastrointestinal symptoms in Fabry disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(10): 1067-9.
 60. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S [b]: Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 1447-1453.
 61. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, Lemay R, Tylki-Szymanska A, Wilcox WR. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008; 64: 550-555.
 62. Hughes DA, Barba Romero MA, Hollak CE, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab.* 2011; 103(3): 207-14.
 63. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008; 94: 153-158.
 64. Hughes DA, Ramaswam U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S, Apperley G, Cox T and Mehta AB for the National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG). Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry Disease. UK Department of Health 2005; [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance /DH_4118404](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4118404).
 65. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, Marmo M, Liuzzi R, Visciano B, Cianciaruso B, Salvatore M. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart.* 2009; 95: 1103-1107.
 66. Inagaki M, Ohno K, Ohta S, Sakuraba H, Takeshita K. Relief of chronic burning pain in Fabry disease with neurotrophin. *Pediatr Neurol.* 1990; 6(3): 211-3.
 67. Kahn P. Anderson-Fabry disease: a histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1973; 36(6): 1053-62.
 68. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 463-469.
 69. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inher Metab Dis.* 2009; 32: 739-744.
 70. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, Beck M, Ramaswami U, Linhart A, Gal A, Houge G, Widmer U, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int.* 2005; 67: 1955-1960.
 71. Lee K, Jin X, Zhang K et al. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L, Qiu H, Seiger K, Barngrover D, McPherson JM, Edmunds T. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the

- glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology*. 2003; 13: 305-313.
72. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maisonobe T, Caillaud C, Beck M, Sunder-Plassmann G, Linhart A, Mehta A. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 1053-1059.
 73. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1228-1235.
 74. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet*. 2010; 47(4): 217-22.
 75. Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, Aerts JM, Hollak CE. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 355-360.
 76. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH [a]. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001; 38: 750-760.
 77. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH [b]. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001; 38: 769-775.
 78. Machann W, Breunig F, Weidemann F, Sandstede J, Hahn D, Köstler H, Neubauer S, Wanner C, Beer M. Cardiac energy metabolism is disturbed in Fabry disease and improves with enzyme replacement therapy using recombinant human galactosidase A. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 278-283.
 79. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetová D, Dobrovolný R, Hřebíček M, Germain DP, Linhart A. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 790-709.
 80. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009; 374: 1986-1996.
 81. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, Rolfs A, Rivera A, Waldek S, Germain DP. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM*. 2010; 103: 641-659.
 82. Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2005; 94: 24-27.
 83. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia De Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34: 236-242.
 84. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999; 281: 249-254.
 85. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, Foschi A, Giudicissi A, Gotti E, Lozupone VA, Marchini F, Martinelli F, Bianco F, Panichi V, Procaccini DA, Ragazzoni E, Serra A, Soliani F, Spinelli L, Torti G, Veroux M, Cianciaruso B, Cagnoli L. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1628-1635.
 86. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs*. 2006; 15: 330-333.
 87. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res*. 2002; 11: 127-133.
 88. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol*. 1996; 40: 8-17.
 89. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003; 24(23): 2151-5.
 90. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, Charria-Ortiz G, Ferri R, Arai AE, Brady RO, Schiffmann R. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*. 2002; 33: 525-531.
 91. Moore DF, Scott LTC, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, Pease-Fye M, Ferri R, Brady RO, Herscovitch P, Schiffmann R. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease. *Circulation*. 2001; 104: 1506-1512.
 92. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 2011; 97(6): 485-90.
 93. Nelis GF, Jacobs GJ. Anorexia, weight loss, and diarrhea as presenting symptoms of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-Anderson's disease). *Dig Dis Sci*. 1989; 34(11): 1798-800.
 94. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological

- manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005; 33: 164–168.
95. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, Machann W, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4(6): 592-601.
96. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol.* 2011; 37(1): 37-43.
97. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B, Anholt L, Freeman H, Thomson AB. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology* 1982; 82: 957-962.
98. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, Kaplan B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation.* 2000; 69(11): 2337-9.
99. Orssaud C, Dufier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: A survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet.* 2003; 24: 129-139.
100. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 331-337.
101. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 1600-1607.
102. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol.* 2007; 254: 1433-1442.
103. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1920-1925.
104. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Strotmann J, Tallaj J, Tran TC, West ML, Beitner-Johnson D, Abiose A. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 1093-1099.
105. Peters FPJ, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: α -galactosidase deficiency. *Lancet.* 2001; 357: 138-140.
106. Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 1355-1363.
107. Pitz S, Grube-Einwald K, Renieri G, Reinke J. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30: 165-171.
108. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36: 428-429.
109. Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet.* 2012; 81(5): 485-90.
110. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, Santus F, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 122-127.
111. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 86-92.
112. Reisin RC, Romero C, Marchesoni C, Nápoli G, Kisinovsky I, Cáceres G, Sevlever G. Brain MRI findings in patients with Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2011; 305(1-2): 41-4.
113. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, Pastores G, Lien YH, Kampmann C, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics.* 2006; 118: 924-932.
114. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, Rosing DR, Robinson C, Schaefer E, Gal A, Dambrosia JM, Garman SC, Brady RO, Schiffmann R. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics.* 2005; 115: e344-355.
115. Ries M, Kim HJ, Zaleski CK, Mastroianni MA, Moore DF, Brady RO, Dambrosia JM, Schiffmann R, Brewer CC. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain.* 2007; 130: 143–50.
116. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, Gal A, Beck M. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 767-772.
117. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Löhr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005; 366: 1794-1796.

118. Rozenfeld P, Neumann PM. Treatment of Fabry disease: current and emerging strategies. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12(6): 916-22.
119. Rowe JW, Gilliam JI, Warthin TA. Intestinal manifestations of Fabry's disease. *Ann Intern Med.* 1974; 81(5): 628-31.
120. Samiy N. Ocular Features of Fabry disease: Diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53: 416-423.
121. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, Khurana RK, Brady RO. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2003; 28: 703-710.
122. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 2743-2749.
123. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, Pastores GM, Kampmann C, Ries M, Clarke JT. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr.* 2010; 156: 832-837.
124. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 345-354.
125. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(7): 2102-11.
126. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol.* 2006; 66: 77-84.
127. Sergi B, Conti G, Paludetti G, Interdisciplinary Study Group On Fabry Disease. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010; 30: 87-93.
128. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 842-846.
129. Sher NA, Letson Rd, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97: 671-676.
130. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol.* 1981; 76(3): 246-51.
131. 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. *Stroke.* 2009; 40: 788-794.
132. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, Sinasac DS, West ML. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab.* 2010; 99: 367-373.
133. 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; 91: 210-214.
134. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006; 79: 31-40.
135. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, Lo Surdo N, Federico S, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet.* 2004; 66: 158-165.
136. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin RJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med.* 2006; 8: 346-353.
137. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2609-2617.
138. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2002; 61: 249-255.
139. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 767-776.
140. Üçeyler N, He L, Schönfeld D, Kahn AK, Reiners K, Hilz MJ, Breunig F, Sommer C. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst.* 2011; 16(4): 304-14.
141. van Bremen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, Breunig F, Wanner C, Aerts JM, Hollak CE. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812: 70-76.
142. Van Wayjen RG. [Enterocolitis as a symptom of angiokeratoma corporis diffusum (Ruiter-Pompen-Wyers-Kuhnau thesaurismosis)]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1958; 102(39):1941-3.

143. Viana-Baptista M. Stroke and Fabry disease. *J Neurol.* 2012; 259(6): 1019-28.
144. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med.* 2007; 9: 34-45.
145. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, Serra AL, Maródi L, Mignani R, Cianciaruso B, Vujkovic B, Lemay R, Beitner-Johnson D, Waldek S, Warnock DG. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2220-2228.
146. Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Reinke J, Pitz S. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249: 1689-1696.
147. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, Martins AM, Sims K, Beitner-Johnson D, O'Brien F, Feldt-Rasmussen U. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2010; 12: 703-712.
148. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Störk S, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J.* 2005; 26(12): 1221-7.
149. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation.* 2003; 108: 1299-1301.
150. Weidemann F, Linhart A, Monserrat L, Strotmann J. Cardiac challenges in patients with Fabry disease. *Int J Cardiol.* 2010; 141(1): 3-10.
151. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119: 524-529.
152. Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, Ertl G, Wanner C. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 59-67.
153. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, Voelker W, Ertl G, Emmert A, Wanner C, Breunig F. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol.* 2009; 35(5): 730-5.
154. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, Teichmann E, Beck M. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 787-788.
155. West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, Barshop BA, Rhead W, Mensah R, Ries M, Schiffmann R. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1132-1139.
156. Whitley CB, Tsai MY, Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Amiodarone phenocopy of Fabry's keratopathy. *JAMA.* 1983; 249(16): 2177-8.
157. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Bruhl K, Gal A, Bunge S, Beck M. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24: 715-724.
158. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, Kampmann C. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med.* 2009; 11: 441-449.
159. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 65-74.
160. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008; 93: 112-128.
161. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, Germain DP. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr.* 2008; 152: 563-570.

Índice de abreviaturas

IRD	Brief Pain Inventory, Inventário resumido da dor
CV	Córnea verticilata
ECG	Eletrocardiograma
TRE	Terapia de reposição enzimática
FOS	Fabry Outcome Survey
TFG	Taxa de filtração glomerular
Sistema GI	Sistema gastrointestinal
QdVRS	Qualidade de vida relacionada com a saúde (Health related quality of life)
DCC	Coença cardíaca coronária
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
MDI-0	Major Depression Inventory
RM	Ressonância magnética
QdV	Qualidade de vida
SF-36	Short Form 36; Questionário de saúde para levantamento da qualidade de vida
AIT	Ataque isquémico transitório
WHO5	Questionário-teste rápido
SNC	Sistema nervoso central

Diretivas-grupos de especialistas (por ordem alfabética)

- Prof. Dr. med. Michael Beck, Centro de Pediatria, Hospital Universitário Mainz
- Dr. med. Frank Breunig, Centro de Doenças Renais KfH Ochsenfurt
- Prof. Dr. med. Andreas Gal, Instituto de Genética Humana, Clínica Universitária Hamburgo
- Dr. med. Björn Hoffmann, Pediatra, Hückeswagen
- Prof. Dr. med. Christoph Kampmann, Centro de Pediatria, Hospital Universitário Mainz
- Prof. Dr. med. Annerose Keilmann, Clínica Universitária de Otorrinolaringologia e Falhas da Comunicação, Hospital Universitário Mainz
- Prof. Dr. med. Matthias Löhr, Departamento de Gastroenterologia, Instituto Karolinska Estocolmo
- Prof. Dr. Dr. med. h.c. Hartmut Neumann, Departamento de Medicina Interna, Clínica Universitária Freiburg
- Prof. Dr. med. Susanne Pitz, Área Funcional de Pediatria e Neuroftalmologia, Estrabismologia, Clínica Oftalmológica, Hospital Universitário Mainz
- Prof. Dr. med. Arndt Rolfs, Instituto Albrecht-Kossel de Neurogeração, Hospital Universitário Rostock
- Prof. Dr. med. Frank Weidemann, Clínica Méd. e Policlínica I, Clínica Universitária Würzburg

Procedimento para criação de consenso

A diretiva presente foi acordada com o processo de grupo nominal (PGN).

Consulte também o relatório da diretiva.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-134.html>

Conflito de interesses

Todos os membros do grupo de especialistas da diretiva apresentaram o seu conflito de interesses à AWMF.

Período de validade

Esta diretiva é válida por 3 anos ou até à sua revisão.

Gestão da composição da diretiva

Prof. Dr. med. Arndt Rolfs
Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration
Zentrum für Nervenheilkunde
Universität Rostock
Gehlsheimer Str. 20
18147 Rostock
E-mail: arndt.rolfs@med.uni-rostock.de

CONTATO

Prof. Dr. med. Arndt Rolfs

Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration

Zentrum für Nervenheilkunde

Universitätsmedizin Rostock

Gehlsheimer Str. 20

18147 Rostock

Alemanha

Telefone: +49 (0)381 494 9514

Fax: +49 (0)381 494 9542

E-mail: arndt.rolfs@med.uni-rostock.de

Página da web: www.albrecht-kossel-institut.de