





**Consenso brasileiro de doença de fabry: recomendações de diagnóstico, triagem e tratamento. Comitê de doenças raras (Comdora) - SBN/2021**

Brazilian consensus recommendations for the diagnosis, screening, and treatment of individuals with fabry disease Committee for Rare Diseases – Brazilian Society of Nephrology/2021

**Autores**Cassiano Augusto Braga Silva<sup>1</sup> Luis Gustavo Modelli de Andrade<sup>2</sup> Maria Helena Vaisbich<sup>3</sup> Fellype de Carvalho Barreto<sup>4</sup> <sup>1</sup>Clínica de Nefrologia Senhor do Bonfim, Feira de Santana, BA, Brasil.<sup>2</sup>Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.<sup>3</sup>Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.<sup>4</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.**RESUMO**

A doença de Fabry (DF) é uma doença genética, com herança ligada ao cromossomo X, que ocorre devido a variantes no gene *GLA* que codifica a enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GAL). O propósito do presente estudo foi criar um consenso objetivando padronizar as recomendações em relação ao acometimento renal da DF com orientações sobre o diagnóstico, rastreamento e tratamento de pacientes adultos e pediátricos. Esse consenso é uma iniciativa do Comitê de Doenças Raras (Comdora) da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Foram considerados para esta revisão estudos clínicos controlados randomizados e estudos com dados de vida real somado à experiência dos autores. O resultado desse consenso foi auxiliar no gerenciamento das expectativas de pacientes e médicos quanto aos resultados do tratamento. Nossas recomendações devem ser interpretadas no contexto das evidências e ressaltando que as decisões finais devem ser tomadas individualmente, em uma decisão conjunta com o paciente e familiares, considerando os custos envolvidos, não apenas financeiros, doenças concomitantes e preferências pessoais. O Comdora pretende atualizar essas recomendações regularmente, e assim seguir novas evidências na literatura, considerar dados de vida real e valorizar a experiência profissional dos envolvidos. Esse consenso estabelece critérios claros para o diagnóstico da DF, início e interrupção de terapia específica e de medidas adjuntas, orientando a comunidade médica e uniformizando condutas.

**Descritores:** Doença de Fabry; Consenso; Doenças Raras.

**ABSTRACT**

Fabry disease (FD) is an X-linked inherited disorder caused by mutations in the *GLA* gene encoding enzyme alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A). The purpose of this study was to produce a consensus statement to standardize the recommendations concerning kidney involvement in FD and provide advice on the diagnosis, screening, and treatment of adult and pediatric patients. This consensus document was organized from an initiative led by the Committee for Rare Diseases (Comdora) of the Brazilian Society of Nephrology (SBN). The review considered randomized clinical trials, real-world data studies, and the expertise of its authors. The purpose of this consensus statement is to help manage patient and physician expectations concerning the outcomes of treatment. Our recommendations must be interpreted within the context of available evidence. The decisions pertaining to each individual case must be made with the involvement of patients and their families and take into account not only the potential cost of treatment, but also concurrent conditions and personal preferences. The Comdora intends to update these recommendations regularly so as to reflect recent literature evidence, real-world data, and appreciate the professional experience of those involved. This consensus document establishes clear criteria for the diagnosis of FD and for when to start or stop specific therapies or adjuvant measures, to thus advise the medical community and standardize clinical practice.

**Keywords:** Fabry Disease; Consensus; Rare Diseases.

Data de submissão: 26/08/2021.

Data de aprovação: 16/11/2021.

Data de publicação: 23/02/2022.

**Correspondência para:**

Luis Gustavo Modelli de Andrade.

E-mail: Gustavo.modelli@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0208>

## DEFINIÇÃO E ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA DE FABRY

A doença de Fabry (DF) é uma doença genética, com herança ligada ao cromossomo X, causada por uma variante no gene *GLA* que codifica a enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GAL). A atividade reduzida ou ausente da enzima resulta em acúmulo intralisossomal progressivo de glicoesfingolipídios, principalmente globotriaosilceramida (GL3 ou Gb3) e de seu metabólito globotriaosilesfingosina (lyso-GL3)<sup>1,2</sup>. Os depósitos desencadeiam uma cascata de eventos, como alterações no metabolismo energético, aumento de citocinas inflamatórias, lesão de pequenos vasos, estresse oxidativo e isquemia tecidual, culminando com disfunção e morte celular. Os órgãos mais impactados na DF são rins, coração e sistema nervoso central (SNC)<sup>1,2</sup>.

O gene *GLA* está localizado no braço longo do cromossomo X, na posição Xq22.1. Já foram descritas mais de mil variantes, sendo algumas benignas ou polimorfismos sem implicação clínica<sup>2,3</sup>. Cada variante tende a ser específica de uma família, o que se traduz em variação na atividade enzimática e diferenças fenotípicas interfamiliares<sup>2</sup>. Vale dizer, também, que variabilidade fenotípica é observada mesmo entre pacientes com a mesma variante. Fatores que provavelmente alteram o efeito da variante incluem a presença de variantes deletérias adicionais ou variantes de significado desconhecido (VUS) em *GLA*, variantes em genes modificadores, doenças concomitantes e modificadores ambientais<sup>2,4,5</sup>.

A prevalência estimada da doença é de aproximadamente 1:40.000 indivíduos do sexo masculino<sup>2</sup>. Estudos de rastreamento neonatal da DF mostraram maior prevalência, porém muitas variantes encontradas eram benignas ou VUS<sup>6,7</sup>. Nas populações de risco, foi identificada prevalência de 0,21% no sexo masculino e 0,15% no feminino entre pacientes em hemodiálise (HD); 0,94% em homens e 0,90% nas mulheres em portadores de cardiopatia; e 0,13% em homens e 0,14% em mulheres que tiveram acidente vascular encefálico (AVE)<sup>8</sup>.

São descritas duas apresentações clínicas da doença que variam entre os sexos: os fenótipos tipo 1, ou clássico, e tipo 2, não clássico ou de início tardio.

### 1.a. Fenótipo clássico no sexo masculino

Pacientes homens portadores de variantes clássicas apresentam quadro característico, que se manifesta com:

- Acroparestesias, pela deposição de GL3 em fibras finas de nervos periféricos, principalmente em extremidades distais, e “crises de Fabry”, crises de dor de forte intensidade e incapacitantes, inicialmente nas mãos e nos pés, podendo irradiar para outras partes do corpo, durando minutos a semanas. Geralmente começa antes dos 18 anos de idade;
- Sintomas gastrointestinais, como vômitos, diarreia e dor abdominal após a alimentação;
- Angioqueratomas: pápulas vermelho-escuras agrupadas, não pruriginosas predominantemente entre o umbigo e os joelhos, região do “calção de banho”, mas podem aparecer nos lábios, umbigo, região genital e região dorsal inferior;
- Hipoidrose ou anidrose, pelo acometimento das glândulas sudoríparas, acarretando intolerância às mudanças de temperatura;
- Diminuição da audição;
- Córnea *verticillata* pelo depósito de GL3 na córnea, vista pelo exame oftalmológico com lâmpada de fenda, e excluindo-se o uso de medicamentos como a amiodarona ou cloroquina<sup>2,9</sup>.
- Crises febris geralmente precipitadas pelo exercício físico, fadiga, estresse e mudanças rápidas de temperatura<sup>2,9</sup>.

Entre as manifestações clínicas iniciais destaca-se a dor, que repercute no bem-estar e desempenho e acomete de 60% a 80% dos meninos, com início tipicamente entre 3 e 10 anos, e mais tardiamente as meninas<sup>10,11</sup>.

Com o aumento da idade e o acúmulo progressivo dos depósitos de GL3 nos órgãos-alvo, os pacientes podem apresentar, geralmente em torno da 4ª década de vida, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), AVE e doença renal crônica (DRC). A soma desses fatores reduz a expectativa média de vida em 20 anos nos homens e em 15 anos nas mulheres<sup>2,9</sup>.

- Acometimento renal da DF: é multifatorial e sua patogênese ainda não é totalmente esclarecida. Ocorre deposição de GL3 em todas as células renais, progredindo com hipertrofia das células endoteliais e, principalmente, dos podócitos, resultando em lesão celular, podocitúria e fusão de podócitos<sup>12</sup>. Também há proliferação do músculo liso vascular, liberação de

mediadores inflamatórios e pró-fibróticos, aumento do estresse oxidativo, obliteração do lúmen vascular e isquemia<sup>13-15</sup>, que determinam glomerulosclerose progressiva, espessamento da parede capilar, atrofia tubular, fibrose intersticial e esclerose arterial e arteriolar<sup>16-19</sup>. As manifestações glomerulares são similares às da nefropatia diabética, com hiperfiltração nas fases iniciais, albuminúria, proteinúria e diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG)<sup>20,21</sup>, que pode evoluir para doença renal estágio final (DREF), geralmente entre a quarta e a quinta décadas da vida, principalmente em homens não tratados com a forma clássica<sup>19,22</sup>.

- Acometimento cardíaco: cerca de 50% dos pacientes apresentam hipertrofia ventricular esquerda (HVE), arritmia, angina e dispneia. As arritmias e a bradicardia decorrem do envolvimento do nodo sinusal, do sistema de condução e do desequilíbrio entre o tônus simpático e parassimpático<sup>2</sup>. A disfunção diastólica e a HVE concêntrica são comuns e frequentes na 4ª década de vida<sup>23</sup>. A fibrose miocárdica ocorre progressivamente e preferencialmente na parede pósterolateral do coração<sup>24</sup>. As arritmias malignas podem ser fatais<sup>25</sup>.
- Acometimento do SNC: tem amplo espectro, incluindo cefaleia, vertigem e tontura, ataque isquêmico transitório (AIT) e AVE isquêmico. A incidência de AVE é maior nos pacientes com DF quando comparada à população geral da mesma idade<sup>26</sup>.

#### 1.b. Fenótipo não clássico ou de início tardio no sexo masculino

Homens afetados com variantes relacionadas ao fenótipo não clássico não apresentam as manifestações clássicas da DF ou estas são mais brandas<sup>27</sup>. A variante cardíaca se manifesta mais comumente com HVE concêntrica por volta da 5ª década de vida, e os principais diagnósticos diferenciais são a cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica ou cardiomegalia idiopática<sup>2</sup>. A variante renal tem os sinais típicos do acometimento renal, e declínio progressivo da TFG, que se torna evidente por volta dos 50 anos de idade, levando à DREF<sup>2,9</sup>.

#### 1.c. Fenótipo no sexo feminino

Nas mulheres, o fenótipo é heterogêneo pela inativação aleatória dos cromossomos X (XCI)<sup>28</sup>. A atividade enzimática é variável, podendo ser normal. Assim, nas mulheres o diagnóstico de DF deve ser embasado na identificação de variante genética relacionada à doença. Clinicamente são descritas desde mulheres assintomáticas até aquelas com o fenótipo clássico da DF, similar ao dos homens<sup>2,29</sup>.

### OBJETIVOS DO CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA DE FABRY (COMDORA-SBN)

Este consenso é uma iniciativa do Comitê de Doenças Raras (Comdora) da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), quem tem como objetivo padronizar as recomendações em relação ao acometimento renal da DF com orientações sobre o diagnóstico, rastreamento e tratamento de pacientes adultos e pediátricos.

A despeito da existência de outros consensos em diversos países, é importante a realização de consensos nacionais que sumarizam as evidências levando em consideração a experiência regional e as especificidades de cada país. Dessa forma, temos no Brasil vasta experiência no diagnóstico, manejo e tratamento de pacientes com DF, e esse consenso compila evidências considerando as especificidades nacionais.

### MÉTODOS UTILIZADOS NA CONFEÇÃO DESSAS RECOMENDAÇÕES

Um painel brasileiro de especialistas foi estabelecido com o objetivo de desenvolver um consenso de diagnóstico e terapia para a DF com base nas respectivas experiências pessoais e numa revisão da literatura. Realizamos uma revisão narrativa da literatura por busca eletrônica no Medline, PubMed e Cochrane Library usando os termos de pesquisa “Fabry” e “Fabry disease” sem restrições de linguagem até a data de junho de 2021.

Por se tratar de uma doença com pequeno número de casos, existe uma dificuldade inerente na realização de estudos clínicos controlados randomizados. Baseando-nos nas recomendações da literatura para doenças raras, foram incluídos estudos metodologicamente menos rigorosos que incluem dados de vida real. Dessa forma, consideramos as séries de casos, os estudos de coorte e os estudos de registro<sup>30</sup>. Em adição, foi considerada a experiência

dos autores, principalmente em pontos ainda controversos.

Os temas que nortearam esse consenso foram:

1. Critérios para o diagnóstico definitivo de DF;
2. Indicação e recomendações de triagem;
3. Indicação de tratamento;
4. Indicação de interrupção de tratamento;
5. Diferenças entre as terapias disponíveis para o tratamento;
6. Manifestação renal e progressão da nefropatia de Fabry.

A revisão da literatura e as reuniões do painel de especialistas brasileiros foram realizadas pelo grupo Comdora. Este artigo apresenta o consenso alcançado por grupos de trabalho especializados, encarregados de desenvolver metas terapêuticas com foco no acometimento renal, além de um consenso sobre as metas para o tratamento de outras manifestações sistêmicas da DF.

No decorrer do texto serão utilizadas as classes de evidências e recomendações conforme sumarizadas na Tabela 1. Estas se dividem em classe I (recomendável), classe II (potencialmente recomendável) e classe III (não recomendável)<sup>31</sup>. O julgamento da evidência foi embasado na experiência clínica, em estudos observacionais, nos estudos randomizados disponíveis e em outras diretrizes já publicadas.

Para a confecção desta revisão, foram selecionadas 127 referências, a maioria estudos observacionais (n = 50; 39%). Os estudos randomizados contribuíram com 8,6% (n = 11) e os estudos de registro, com 5,5% (n = 7), sendo que essa divisão é comum em doenças raras nas quais uma importante fonte de evidência são os estudos observacionais. Contribuíram para esta revisão outros consensos de DF (n = 12; 9,4%),

estudos experimentais (n = 5, 3,9%), *websites* de internet (n = 3, 2,3%) e outras fontes (n = 2, 1,5%).

Os pontos nos quais a experiência dos autores contribuiu de maneira mais significativa para as conclusões foram sobre o diagnóstico definitivo, indicações de rastreamento e no tópico de comparação entre as duas terapias de reposição enzimática disponíveis.

### DADOS PARA SUSPEITA CLÍNICA

A suspeita da doença deve ser levantada na presença dos sintomas e de sinais já descritos anteriormente e na história familiar.

### CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

#### MEDIDA DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA

O primeiro passo para a confirmação diagnóstica de DF é medir a atividade da enzima  $\alpha$ -GAL, que pode ser feita no plasma, em leucócitos ou pelo método *dried blood spot* (DBS) em papel de filtro. Nos homens com variantes clássicas, a atividade enzimática é muito reduzida (< 5%) ou ausente e, nas variantes de início tardio, a atividade enzimática é variável (entre 5% e 30%). Apesar da alta sensibilidade desse método nos homens, sua especificidade é comprometida por problemas de transporte e integridade da amostra, que podem falsear resultados baixos<sup>32</sup>; nesses casos, o exame deve ser refeito em outro tipo de amostra (plasma ou leucócitos). Nas mulheres com DF, mesmo sintomáticas, a atividade enzimática pode ser normal ou pouco diminuída, e não afasta o diagnóstico de DF<sup>2,33</sup>.

#### GL3 E LYSO-GL3

A GL3 e a lyso-GL3, plasmáticos ou urinários, são considerados biomarcadores da DF. Embora os níveis de GL3 sejam comumente elevados em pacientes com

**TABELA 1** CLASSES DE EVIDÊNCIAS/RECOMENDAÇÕES

Classe I	Evidência e/ou concordância geral de que um determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil, eficaz.	É recomendado/indicado.
Classe II	Evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre a utilidade/eficácia do tratamento ou procedimento.	
Classe IIA	O peso da evidência/opinião é a favor da utilidade/eficácia.	Deve ser considerado.
Classe IIB	Utilidade/eficácia é menos estabelecida pela evidência/opinião.	Pode ser considerado.
Classe III	Prova ou concordância geral de que o tratamento ou procedimento dado não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.	Não é recomendado.

a doença, servindo para monitorar a resposta à terapia específica, nem sempre existe uma correlação linear desses marcadores com as manifestações clínicas<sup>34,35</sup>. Níveis normais desses biomarcadores não afastam a DF, particularmente em mulheres<sup>36</sup>.

A lyso-GL3 plasmática é mais sensível e específica em ambos os sexos, correlaciona-se com o fenótipo da DF, podendo estar elevada em mulheres com atividade enzimática normal<sup>37,38</sup>. Pode prever a patogenicidade e embasar o diagnóstico em casos de novas variantes genéticas, VUS ou na ausência de variantes<sup>32,39,40</sup>. Inibe a atividade da  $\alpha$ -GAL e tem importante papel na nefropatia da DF por causar proliferação da musculatura vascular lisa e a liberação de mediadores de lesão glomerular<sup>41-43</sup>.

#### EXAME GENÉTICO

A detecção de variante causadora da doença confirma o diagnóstico. É essencial para o diagnóstico definitivo em mulheres e pode direcionar o tratamento e a triagem familiar em ambos os sexos<sup>44</sup>. Na presença de uma variante provavelmente patogênica ou definitivamente patogênica não há dúvida diagnóstica; entretanto, no caso da detecção de VUS ou novas variantes, é necessário, para a confirmação diagnóstica, investigar sua associação com o fenótipo e biomarcadores e, até mesmo, a utilização de ferramentas de predição *in silico*. Nesse consenso, recomendamos que os casos duvidosos sejam avaliados por especialistas na DF, com o suporte de um geneticista, se necessário.

#### INTERPRETAÇÃO DOS TESTES E DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO NA DF

Em mulheres com suspeita de DF pode ser utilizada uma abordagem combinada, bioquímica e genética. A medida da atividade enzimática associada à concentração de lyso-GL3 melhora substancialmente a acurácia diagnóstica. Valores anormais de ambos os exames mostraram 97% de valor preditivo positivo (VPP) para confirmação de DF. Quando apenas um dos valores está alterado, a lyso-GL3 elevada se mostrou um indicador mais sensível do que a atividade enzimática diminuída, VPP de 39% *vs* de 6%, respectivamente. Assim, aproximadamente 60% das mulheres afetadas não seriam diagnosticadas usando apenas a atividade enzimática<sup>45</sup>. A razão entre  $\alpha$ -GAL e lyso-GL3 em mulheres mostrou 100% de sensibilidade para distinguir as portadoras da doença das do grupo controle, sendo útil para triagem no sexo feminino<sup>46</sup>.

O diagnóstico de DF é desafiador na ausência de sintomas típicos, como nos casos detectados na triagem familiar e em mulheres, nas quais a gravidade clínica depende da variante e do padrão da XCI<sup>47</sup>. Ressaltamos ainda que a análise genética pode ser inconclusiva, revelando variantes potencialmente benignas ou VUS. Em adição, uma variante previamente classificada como VUS pode ter sua patogenicidade comprovada ou vice-versa. Para aferir a patogenicidade das mutações é recomendada a consulta em grandes bases de dados<sup>48,49</sup>, e o diagnóstico definitivo deve ser embasado pela associação do fenótipo com exames complementares (inclusive genético)<sup>50</sup>.

A Tabela 2 sumariza uma proposta de uniformização dos critérios diagnósticos de DF, de acordo com o sexo, seguindo outros protocolos<sup>51,52</sup>. O diagnóstico é firmado na presença da variante genética associada a características clínicas, bioquímicas, histológicas e à história familiar.

Na Tabela 2, nota-se que, para o diagnóstico de DF nos homens, é necessária a presença da variante associada à doença e atividade enzimática reduzida (< 5%), com ou sem um critério clínico (A), bioquímico (B), familiar (C) ou histológico (D)<sup>53</sup>. Nas mulheres, a medida da atividade enzimática pode ser dispensada, pois pode ser normal<sup>54</sup>, e há necessidade da presença de um dos critérios A ou B ou C ou D. O critério familiar inclui a presença de um parente com DF com a mesma variante genética, e o histológico inclui a detecção dos depósitos teciduais de GL3. Em relação ao estudo genético, a dúvida surge na detecção de VUS, como ocorre no caso de novas variantes em pacientes com HVE, AVE precoce ou proteinúria, mas que não preenchem os critérios para diagnóstico definitivo de DF. Nesses casos, o padrão ouro para firmar o diagnóstico é a detecção de depósitos de GL3, através da biópsia renal ou cardíaca, inclusive com microscopia eletrônica<sup>22</sup>. Portanto, nesses casos, o critério histológico predomina sobre os demais.

O algoritmo da Tabela 2, semelhante a outros consensos de especialistas publicados, procura correlacionar o genótipo ao fenótipo<sup>54-56</sup>, permitindo que os pacientes sejam classificados como DF clássica ou não clássica.

Os quadros não clássicos são, em geral, caracterizados pela presença da variante genética e comprometimento de um órgão específico, sem outros critérios para DF clássica. Como existe uma

variabilidade fenotípica, mesmo entre pacientes com a mesma variante, a lyso-GL3 plasmática pode contribuir para essa classificação. Os níveis de lyso-GL3 são similares entre homens com DF não clássica e mulheres com DF clássica<sup>57</sup>.

## RECOMENDAÇÕES PARA TRIAGEM

### TRIAGEM DE FAMILIARES A PARTIR DE UM CASO ÍNDICE

A triagem sistemática de familiares de pacientes com DF é um método simples e eficaz para o diagnóstico precoce. Assim, após a detecção de um caso índice, recomenda-se construir o heredograma com pelo menos 3 gerações, e investigar todos os familiares, mesmo os assintomáticos, segundo o padrão de herança ligada ao X. Em média, para cada caso índice outros 5 familiares são diagnosticados, sendo que em alguns estudos esse número é ainda maior<sup>58,59</sup>. A história clínica detalhada, somada ao exame físico, poderá detectar pacientes com doença clínica incipiente.

Quanto aos métodos de triagem, o primeiro passo é realizar uma anamnese completa, com histórico familiar para selecionar os pacientes com suspeita de DF<sup>60</sup>. Em seguida, recomendamos a medida de atividade enzimática nos homens e, se abaixo de 25% a 30% da média dos casos-controle, proceder à análise genética<sup>56</sup>. Nas mulheres, recomendamos realizar diretamente a análise genética. Nos casos duvidosos, destacamos a importância da lyso-GL3 plasmática. A Figura 1 mostra um fluxograma sugerido para investigação de um caso índice e de casos detectados a partir da triagem familiar.

### TRIAGEM DE POPULAÇÕES DE RISCO

Recomenda-se a triagem para a DF nos pacientes considerados como populações de risco que englobam pacientes com alterações renais, tais como proteinúria ou microalbuminúria, ou portadores de DRC estágio 5D, alterações cardíacas, como cardiomiopatia hipertrófica, ou com doença cerebrovascular como AVE ou AIT não explicadas por outras causas. Através dessa triagem, pode-se identificar um caso índice e diagnosticar outros membros afetados da família.

Recomendamos a investigação de indivíduos com clínica sugestiva da DF independentemente de terem ou não história familiar positiva, pois a variabilidade fenotípica da doença é grande e há a possibilidade de variantes “de novo”.

Em nosso meio, não orientamos excluir da investigação homens com mais de 50 anos, conforme preconizado em outros protocolos<sup>60</sup>, pois o acesso ao nosso sistema de saúde é, por vezes, precário, e pelo desconhecimento da doença de base entre as populações de risco, já que muitos pacientes são diagnosticados tardiamente com sintomas graves<sup>61</sup>. Corroborando essa recomendação, existem trabalhos revelando a detecção da DF clássica entre homens em terapia de substituição renal com idade superior a 50 anos<sup>59</sup>. Além disso, é importante mencionar que os diagnósticos etiológicos de nefrosclerose hipertensiva e de glomerulonefrite crônica correspondem, na verdade, em sua maioria à etiologia desconhecida<sup>62</sup>. Por esse motivo, não recomendamos que pacientes com esses diagnósticos sejam excluídos do rastreamento da DF. Adicionalmente, devemos lembrar da possibilidade da coexistência da DF e

**TABELA 2** CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DA DF

Homens		Mulheres	
Presença de variante genética		Presença de variante genética	
+		+	
Deficiência de $\alpha$ -GAL $\leq$ 5%		Não é necessária a dosagem de $\alpha$ -GAL	
+			
A ou B ou C ou D #			
A (clínico)	B (bioquímico)	C (familiar)	D (histológico)
Presença de um ou mais fatores: dor neuropática, córnea <i>verticillata</i> ou angioqueratoma	GL3 plasmático ou urinário elevado ou lyso-GL3 (> 1,8ng/mL)	Membro da família com diagnóstico definitivo de DF portando a mesma variante	Alterações histológicas sugestivas de depósitos lisossômicos em órgãos-alvo (rins, pele, coração)

Legenda: DF (doença de Fabry),  $\alpha$ -GAL ( $\alpha$ -galactosidase A), GL3 (globotriaosilceramida), lyso-GL3 (globotriaosilfosfingosina).

# Exceção: homens com mutação patogênica (classe I) e atividade da  $\alpha$ -GAL  $\leq$  5%, porém sem outros critérios (A/B/C/D).

outras causas de DRC. Portanto, recomendamos que, na presença de suspeita clínica, pacientes com causas reconhecidas de DRC também devem ser investigados para a DF. Em mulheres, como as manifestações da doença podem ser tardias, recomendamos rastreamento, independentemente da idade em casos de DRC, miocardiopatia hipertrófica ou doença cerebrovascular de etiologia indeterminada.

**RASTREAMENTO NEONATAL**

Os programas de triagem neonatal têm detectado prevalências superiores àquelas previamente reportadas para DF. Entretanto, existem dúvidas sobre os seus benefícios<sup>6,7</sup>, pois muitas das variantes genéticas encontradas são benignas ou polimorfismos. Outras questões englobam o conflito psicológico e social entre os familiares ao descobrirem a doença, e implicações éticas, legais e financeiras que podem surgir a partir da detecção de uma variante de início tardio. Por outro lado, a detecção precoce pode determinar um melhor prognóstico pela monitorização e início do tratamento em tempos adequados, mitigando ou evitando as complicações de longo prazo<sup>63,64</sup>. Nesse consenso não recomendamos

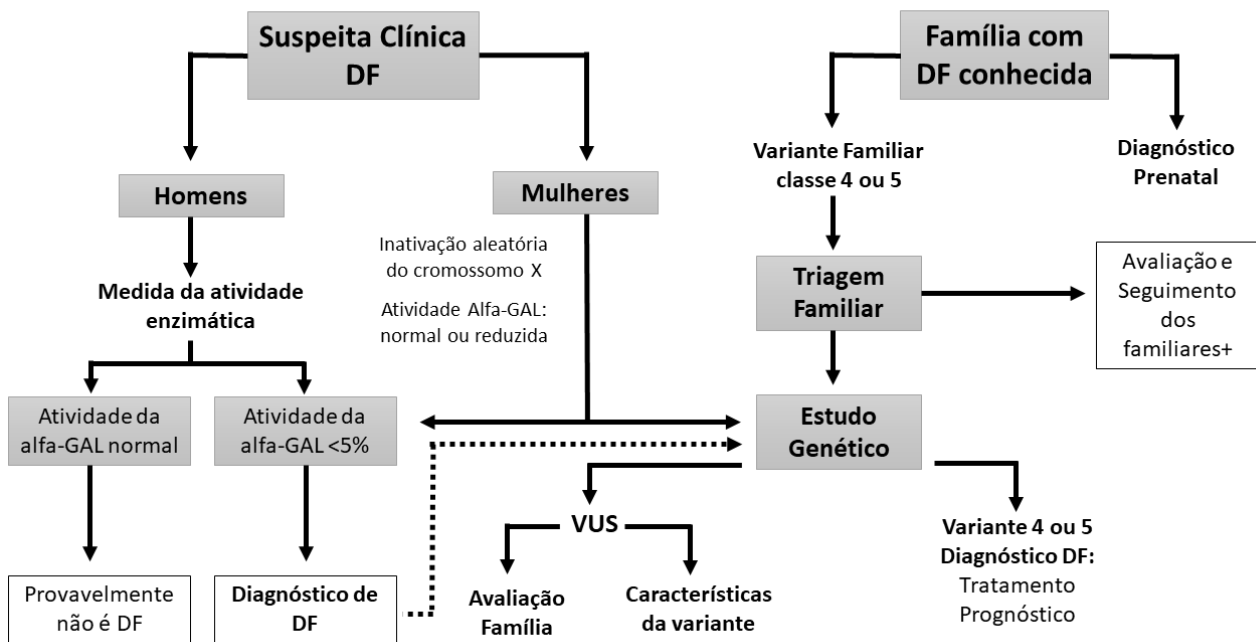
a triagem sistemática para DF na população geral. Entretanto, tal recomendação poderá ser revista frente a novos conhecimentos e tratamentos.

As indicações de triagem estão sumarizadas na Tabela 3.

**MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES ADULTOS COM DF**

No manejo de pacientes com DF devem ser observadas as seguintes etapas:

1. Firmar o diagnóstico de DF de acordo com os critérios da Tabela 2.
2. Verificar se há acometimento de órgãos-alvo e indicação de início de terapia específica considerando os níveis de evidências, que são maiores para as indicações cardíacas ou renais. Ressaltamos que os homens com variantes clássicas podem ter o tratamento indicado antes das manifestações clínicas ou histológicas, seguindo preferencialmente a opinião de um conselho de especialistas<sup>47</sup>.
3. Avaliar se há contra-indicação para início da terapia.
4. Definir alvos terapêuticos e traçar um plano de monitoramento.



**Figura 1.** Fluxograma para identificação e investigação diagnóstica da Doença de Fabry.

5. Acompanhar a evolução e revisar as respostas terapêuticas. Caso a terapia não alcance seus objetivos ou surjam novas situações, devem ser avaliados critérios de mudança de tratamento ou da sua interrupção<sup>36</sup>.

A base do manejo da DF inclui uma abordagem personalizada, considerando a história natural da variante genética, início precoce de tratamento específico quando indicado, uso de medidas adjuvantes segundo as evidências científicas, monitoramento do acometimento de órgãos, tanto nos pacientes em tratamento quanto nos assintomáticos, não clássicos ou do sexo feminino, e abordagem multidisciplinar em todas as etapas.

#### TERAPIA ESPECÍFICA PARA DF

Antes da disponibilidade dos tratamentos específicos, a abordagem era paliativa, buscando minimizar os sintomas<sup>9</sup>. A terapia específica, inicialmente com a terapia de reposição enzimática (TRE) e, mais recentemente, com a chaperona farmacológica, foca também na reversão das alterações patológicas da DF, prevenção da doença nos jovens, e em mitigar a progressão da disfunção dos órgãos. A TRE mudou a realidade desses pacientes, com controle da dor, melhora dos parâmetros cardíacos e renais, aumento da sobrevida e melhora na qualidade de vida<sup>65,66</sup>. A decisão do médico responsável pela indicação do tratamento deve se basear em uma alta probabilidade de benefício clínico associada a um baixo risco de efeitos adversos.

#### TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

O uso clínico da TRE foi liberado em 2001 na Europa e em 2003 nos Estados Unidos<sup>2</sup>. Atualmente, existem duas enzimas disponíveis: agalsidase alfa (Replagal®), produzida em cultura de fibroblastos humanos e aprovada na Europa, e a agalsidase

beta (Fabrazyme®), obtida por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de células de ovário de hamster chinês, aprovada na Europa e nos Estados Unidos<sup>67,68</sup>. As duas medicações são aprovadas no Brasil pela Anvisa.

Os estudos sugerem que a progressão da doença renal é atenuada em pacientes que iniciam a TRE mais jovens e com a função renal preservada, dando suporte a uma intervenção precoce<sup>69-71</sup>. Em adultos, maior proteinúria basal foi associada a maior proteinúria no seguimento de homens em uso da agalsidase alfa por 10 anos<sup>72</sup>. Além disso, maior risco de perda progressiva da TFG, apesar da TRE, foi observado se a relação albumina/creatinina (RAC) urinária basal for  $\geq 1.000\text{mg/g}$ <sup>73</sup>. Entretanto, pacientes com níveis semelhantes de albuminúria também podem ter respostas diferentes, dependendo do dano renal prévio ao tratamento<sup>74-76</sup>.

Um estudo prospectivo que incluiu 57 adultos (30 homens) e 6 adolescentes detectou diminuição da TFG nos homens mesmo sob TRE (-3,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano), enquanto nas mulheres a TFG seguiu o curso natural (-0,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano). Nesse estudo, longo prazo de TRE combinada com medidas de suporte não evitou a progressão da nefropatia, porém maior tempo de tratamento diminuiu o risco de outras complicações<sup>77</sup>.

#### QUAL ENZIMA USAR, ALFA OU BETA?

Existe muita controvérsia sobre qual tipo de TRE indicar. Alguns advogam que é uma questão de dose e concluem que a dose mais elevada da beta seria mais efetiva do que a dose mais baixa indicada para a alfa agalsidase. Outros advogam que as moléculas não são absolutamente iguais, existindo uma diferença na composição em relação à glicosilação e na captação celular mediada pelo receptor manose-6-fosfato<sup>39,40</sup> e que, portanto, a dose indicada da alfa é diferente.

### TABELA 3 INDICAÇÕES DE TRIAGEM PARA A DF

Não recomendamos, no momento, triagem na população geral.

Recomendamos a triagem familiar a partir de um caso índice.\*

Recomendamos obter o consentimento informado do paciente antes da triagem, usando um formulário de informações devidamente elaborado.

Recomendamos a triagem em portadores de alterações renais, cardíacas, neurológicas ou com algum sintoma ou sinal clínico sugestivo de DF, sem diagnóstico etiológico definido, independentemente da idade.

Sugerimos o rastreamento em mulheres com alterações renais, cardíacas ou neurológicas de etiologia indeterminada ou com sintomas potencialmente atribuíveis à DF, independentemente da idade.

Recomendamos discutir com o paciente as implicações do diagnóstico e, no caso de dúvida no estudo genético, recomendamos a discussão na presença de um especialista em DF.

Legenda: DF (doença de Fabry).



De qualquer forma, os estudos pivotais, responsáveis pela aprovação nas agências reguladoras de saúde, demonstraram a efetividade de ambas as drogas com as doses recomendadas em bula.

Ambas as medicações são administradas por via intravenosa a cada 15 dias, pois a enzima é rapidamente depletada do plasma<sup>2,9</sup>. A dose recomendada de agalsidase alfa é de 0,2 mg/kg/dose e da beta é de 1 mg/kg/dose<sup>67,68</sup>. Diferentemente da alfa, a agalsidase-beta sempre requer pré-medicação<sup>67,68,78</sup>.

#### EFEITOS ADVERSOS SECUNDÁRIOS À TRE

Destacam-se as reações infusionais caracterizadas por febre, calafrios, edema, erupção cutânea, náusea, dispneia e o desenvolvimento de anticorpos (Ac) anti-agalsidase. Os Ac IgG são associados às reações infusionais, com a inativação *in vitro* da agalsidase, e evidências de ausência de resposta, tais como níveis aumentados de GL3 ou lyso-GL3<sup>79,80</sup>. A formação de Ac IgG é relativamente comum e tem sido reportada com ambas as enzimas em homens com variantes clássicas<sup>80-83</sup>. Entretanto, para comprovar o impacto dos Ac IgG na eficácia da TRE, são necessários mais estudos<sup>38,79</sup>.

#### COMPARAÇÃO DA ALFA E BETA AGALSIDASE EM ESTUDOS COM ADULTOS

O acompanhamento de 10 anos, com biópsias renais seriadas em homens clássicos, demonstrou que a eliminação de depósitos podocitários de GL3 e a redução de lyso-GL3 plasmática correlacionaram-se com a dose cumulativa da enzima<sup>84</sup>.

Outro estudo observacional prospectivo, em que pacientes usando a dose padrão de agalsidase beta mudaram para alfa, por escassez da beta, e voltaram para beta após a normalização do estoque, foi observado que alguns benefícios do tratamento eram dose-dependente, como a diminuição da TFG e dos níveis de lyso-GL3<sup>85</sup>.

Um estudo multicêntrico, de coorte retrospectivo com 387 pacientes em TRE, mostrou que a diminuição da lyso-GL3 plasmática foi maior com a beta em homens com fenótipo clássico, porém a TFG foi semelhante nos dois grupos<sup>86</sup>.

São relatados também o desenvolvimento de Ac IgE com uso de agalsidase beta e sua associação com anafilaxia<sup>80-83,87</sup>. Esse é um fator importante, pois seu uso implica a necessidade de infusão em centro especializado por razões de segurança.

#### CHAPERONAS

Outra classe de terapia específica são as chaperonas. O migalastat (galafold®) foi a primeira chaperona aprovada para a DF, e seu uso clínico foi recentemente aprovado no Brasil<sup>88</sup>. É um medicamento indicado apenas nos pacientes portadores de variantes “amenable” (suscetíveis a essa droga), que são do tipo *missense*. O migalastat se liga de maneira seletiva e reversível com as formas mutantes da  $\alpha$ -GAL, promovendo estabilidade da enzima no retículo endoplasmático, e facilitando o seu transporte para os lisossomos, onde há dissociação dessa ligação, culminando com função enzimática adequada. A administração é oral, com boa distribuição tecidual, e, ao contrário da TRE, o migalastat atravessa a barreira hematoencefálica<sup>89,90</sup>.

A eficácia do migalastat foi investigada em dois ensaios clínicos principais. O estudo FACET mostrou uma redução superior a 50% nas inclusões capilares intersticiais peritubulares, redução significativa das inclusões podocitárias e melhora da função renal, independentemente dos níveis basais de proteinúria, após 6 meses de tratamento<sup>91</sup>. No estudo randomizado ATTRACT, após 18 meses, foi observado que o migalastat e a TRE tiveram efeitos semelhantes sobre a função renal<sup>92</sup>, porém o migalastat aumentou a atividade  $\alpha$ -GAL, estabilizou a função renal e manteve os níveis plasmáticos de lyso-GL3 baixos em um subgrupo de japoneses<sup>93</sup>. Em outro estudo, também foi observada a redução nos depósitos podocitários de GL3 com migalastat por 6 meses<sup>94</sup>. Foi demonstrada a sua eficácia na estabilização da TFG e diminuição dos depósitos renais de GL3 tanto nos homens com fenótipo clássico como nos outros grupos de pacientes com menor gravidade. A quantidade de depósitos podocitários foi o único item avaliado que ficou estável até o fim do acompanhamento no subgrupo com o fenótipo clássico<sup>95</sup>.

A Tabela 4 mostra as opções terapêuticas atuais e suas recomendações quanto à posologia, indicações e contraindicações.

É importante salientar que, no caso de um paciente com uma variante “amenable”, cabe ao médico em conjunto com o paciente avaliar os pontos favoráveis de cada terapia e decidir pela TRE ou pela chaperona. É importante esclarecer que as TRE alfa e beta são aprovadas a partir de 7 e 8 anos de idade, respectivamente<sup>67,68</sup>, e o migalastat somente a partir dos 16 anos e para pacientes com TFG superior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

## OUTROS TRATAMENTOS EM PESQUISA

Outras opções de tratamento estão sob desenvolvimento, entre elas os inibidores da enzima glicosilceramida sintase, que reduzem a produção de glicosíngolipídios e são conhecidos como terapia de redução de substratos<sup>96,97</sup>. O lucerastat é o representante mais estudado, e pode ser usado juntamente com outras terapias. Entretanto, ainda está em fase de estudos clínicos preliminares, fase 1<sup>96,97</sup>.

## INDICAÇÕES DE INÍCIO DE TERAPIA ESPECÍFICA

Seguem as recomendações de início de tratamento específico de acordo com cada caso.

- **Pacientes clássicos do sexo masculino, sintomáticos e assintomáticos:** a terapia específica é indicada em qualquer idade de diagnóstico, pois possibilita retardar ou evitar a progressão da DF antes de alterações irreversíveis<sup>98</sup>; porém, alguns autores advogam pelo início da terapia apenas quando surgirem sinais de envolvimento de órgãos<sup>47,51</sup>.

Alguns dados podem corroborar para a indicação precoce do tratamento, tais como o histórico familiar da gravidade da doença no sexo masculino, atividade indetectável da  $\alpha$ -GAL e lyso-GL3 plasmática elevada<sup>99</sup>. A decisão deve ainda ser compartilhada entre o médico e os familiares, considerando os desafios da infusão intravenosa quinzenal. Nesse sentido, a infusão domiciliar é uma opção nos casos de boa tolerância, sendo geralmente recomendada para agalsidase alfa, com bons resultados de aderência e segurança<sup>100</sup>. Cabe salientar que também existem estudos atestando a segurança da infusão domiciliar para agalsidase beta<sup>101</sup>.

Diante do exposto, nossa recomendação é iniciar a TRE em homens com DF clássica a partir dos 7 anos de idade, mesmo na ausência de quaisquer sinais ou sintomas (RECOMENDAÇÃO CLASSE IIA).

- **Homens e mulheres com fenótipo clássico** devem ser tratados assim que houver sinais precoces de envolvimento de órgãos-alvo pela DF (RECOMENDAÇÃO CLASSE I)<sup>51</sup>.
- **Mulheres sintomáticas:** sempre iniciar tratamento específico.
- **Mulheres assintomáticas:** iniciar terapia específica se houver evidência laboratorial ou histológica de lesão renal, como TFG inferior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, RAC persistente superior a 30 mg/g ou apagamento do processo podocitário, inclusões moderadas ou

severas de GL3 e sinais de glomeruloesclerose no tecido renal.

- **Na presença de VUS em pacientes adultos do sexo masculino e feminino,** a terapia deve ser considerada quando houver evidência bioquímica ou histológica de acometimento renal pela DF, mesmo na ausência de outros sintomas (RECOMENDAÇÃO CLASSE IIB).

## INDICAÇÕES DIRECIONADAS ESPECIFICAMENTE AO ACOMETIMENTO RENAL

O consenso canadense sugere como critérios maiores de indicação de tratamento nos homens a disfunção renal e/ou proteinúria superior a 500 mg/24 horas ou alterações histopatológicas<sup>55</sup>. A hiperfiltração glomerular (TFG superior a 135 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) é considerada como critério menor para iniciar tratamento nas diretrizes canadenses<sup>55</sup>. O consenso europeu recomenda que, para homens com variantes patogênicas, a terapia seja iniciada na presença de albuminúria, proteinúria ou DRC estágios 1 ou 2 (TFG entre 60 e 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> - RECOMENDAÇÃO CLASSE I), e em pacientes com DRC estágio 3a (TFG entre 45 e 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> - RECOMENDAÇÃO CLASSE IIB)<sup>51</sup>. O tratamento não é contraindicado para pacientes em diálise, mesmo que não elegíveis para transplante renal, e em pacientes com declínio cognitivo de qualquer causa. Nesses casos, a avaliação deve ser personalizada<sup>51</sup>.

Outros autores não indicam iniciar o tratamento em pacientes com proteinúria maior que 1 g/dia ou com TFG inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, exceto por indicações não renais. Assim, recomendam que o tratamento deva ser mantido em pacientes com DRC avançada (TFG inferior a 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou em transplantados renais, pela sua importância nos outros acometimentos da DF<sup>60</sup>.

Na atualização do consenso europeu, a recomendação é que o tratamento seja iniciado em pacientes do sexo masculino com fenótipo clássico ao diagnóstico mesmo na ausência de albuminúria. Nas mulheres e nos homens de fenótipo não clássico, é recomendado o início do tratamento na presença de albuminúria<sup>47</sup>.

Como recomendações desse consenso, o tratamento é indicado em homens com proteinúria e/ou albuminúria (RAC superior a 30 mg/g) e/ou DRC leve a moderada (TFG superior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) comprovadamente relacionadas à DF (RECOMENDAÇÃO CLASSE I). O tratamento não é indicado formalmente nos casos mais avançados de DRC (RECOMENDAÇÃO CLASSE IIA); porém, até mesmo nos casos de DRC estágios 5 ou 5D

ou em transplantados, a terapia deve ser indicada para o acometimento de outros órgãos, sendo aconselhada a avaliação caso a caso (RECOMENDAÇÃO CLASSE IIB). Nas mulheres, pelas particularidades supracitadas, as classes de recomendação de tratamento diferem um pouco, conforme sumarizadas na Tabela 5.

A presença de alterações histológicas relacionadas à DF, como depósitos de GL3 em células podocitárias, são indicativas de terapia, mesmo na ausência de sinais clínicos de acometimento renal como proteinúria/microalbuminúria (RECOMENDAÇÃO CLASSE I).

Na histologia renal, a presença de depósitos de GL3, expansão mesangial, glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial foi observada nos estágios iniciais da doença, e antes do aparecimento da albuminúria<sup>2,102</sup>. Portanto, apesar da albuminúria/proteinúria serem os marcadores mais utilizados na prática, apresentam baixa sensibilidade para identificar nefropatia incipiente<sup>56</sup>. Além disso, a proteinúria pode não ser evidente em pacientes com doença renal avançada e pode não se correlacionar com o declínio da TFG<sup>37</sup>.

Recomenda-se que as avaliações das alterações renais sejam realizadas pela medida da albuminúria e proteinúria em amostra isolada de urina (corrigida pela creatinina urinária) ou em urina de 24 horas. Recomenda-se a estimativa da TFG pela fórmula do CKD-EPI em adultos ou medida por coleta de urina de 24 horas<sup>47,103</sup>.

Em pacientes com mais de 50 anos, a indicação de início do tratamento é controversa. Se analisada isoladamente, idade superior a 50 anos não pode ser considerada uma contraindicação, porém não existem estudos suficientes com essa população. A indicação baseada em sintomas pode ser benéfica e mais econômica do que iniciar

para prevenir eventos clínicos e a progressão da DF. A decisão de iniciar ou continuar a terapia em longo prazo deve avaliar o custo-benefício e ser individualizada<sup>104</sup>. Importante salientar que os sinais e sintomas renais presentes em pacientes com mais de 50 anos podem refletir o processo natural de envelhecimento<sup>105</sup>.

Ressaltamos que os pacientes que não preenchem critérios para terapia ao diagnóstico sejam monitorizados periodicamente quanto ao envolvimento de órgãos pela DF e que a terapia seja introduzida assim que necessária. As recomendações para o início de tratamento em pacientes adultos estão listadas na Tabela 6.

INDICAÇÕES DE BIÓPSIA RENAL EM ADULTOS:

- Pacientes com proteinúria mínima e função renal normal para verificar se há deposição significativa de GL3, especialmente em podócitos, que pode indicar início de terapia<sup>102</sup>.
- Mulheres sem evidências clínicas de nefropatia pela DF, para verificar a presença de depósitos renais significativos e indicar início da terapia específica<sup>34</sup>.
- Avaliar sobreposição com outras nefropatias e nos casos com apresentações atípicas para o diagnóstico diferencial<sup>102,106-108</sup>.
- Avaliar a resposta terapêutica (nova biópsia);
- A biópsia estaria indicada em pacientes com hiperfiltração glomerular estabelecida, mesmo sem proteinúria.

A biópsia renal pode ser útil em todos os pacientes com qualquer nível de proteinúria ou disfunção

**TABELA 4** INFORMAÇÕES RELACIONADAS À TERAPIA ESPECÍFICA PARA DF

Medicação	Dose/via de administração	Periodicidade	Tipo de variante indicada	Idade para início de terapia aprovada em bula	Contraindicações
TRE					
Agalsidase alfa	0,2 mg/kg Intravenoso	15/15 dias	Qualquer*	7 anos	Graves reações à infusão
Agalsidase beta	1,0 mg/kg Intravenoso	15/15 dias	Qualquer*	8 anos	Graves reações à infusão/presença de anticorpo classe IgE
Chaperona					
Migalastat	1 cápsula (123 mg) Via oral	Dias alternados	Variante amenable*+	16 anos	TFG < 30mL/min/1,73m <sup>2</sup>

Legenda: DF (doença de Fabry), TRE (terapia de reposição enzimática), TFG (taxa de filtração glomerular).

\*presença de variante associada ao diagnóstico definitivo de DF.

+ mutações suscetíveis em ensaio in vitro (HEK test).

**TABELA 5** INDICAÇÕES DE INÍCIO DE TERAPIA ESPECÍFICA POR ALTERAÇÕES RENAI

Diagnóstico definitivo de DF

+	
Homens	Mulheres
Albuminúria*(CLASSE I)	Albuminúria*(CLASSE IIA)
Proteinúria* (CLASSE I)	Proteinúria* (CLASSE IIA)
DRC (TFG 60-90) (CLASSE I)	DRC (TFG 60-90) (CLASSE IIA)
DRC (TFG < 60) (CLASSE IIB)	DRC (TFG < 60) (CLASSE IIB)
Alteração histológica# (CLASSE I)	Alteração histológica# (CLASSE IIB)

Legenda: DF (doença de Fabry), DRC (doença renal crônica), TFG (taxa de filtração glomerular).

\* na ausência de outras causas de microalbuminúria ou proteinúria.

# biópsia compatível com alterações histológicas de DF.

renal para avaliar o grau de glomerulosclerose e dano intersticial, que são marcadores de cronicidade e com alto significado prognóstico<sup>34</sup>.

#### CRITÉRIOS PARA NÃO INDICAÇÃO DE TERAPIA

Apesar da confirmação da DF, existem situações em que a terapia específica não está indicada. O tratamento não é recomendado para pacientes com DRC estágios 4 ou 5 sem possibilidade de transplante renal quando associada à IC NYHA classe IV, ou na presença de qualquer doença avançada com expectativa de vida inferior a um ano<sup>51,55</sup>. A presença de Ac IgE contra agalsidase é geralmente considerada uma contraindicação absoluta pelo risco de reações anafiláticas<sup>55</sup>. Nesses casos, como o aparecimento de IgE está associado na maioria das vezes ao uso de agalsidase beta, existe a possibilidade de troca para alfa, entretanto alguns autores defendem a continuidade das infusões com agalsidase beta através de protocolos de dessensibilização<sup>109,110</sup>.

O tratamento deve ser avaliado individualmente nos casos de pacientes com TFG inferior a 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, ou que estejam em terapia renal substitutiva, ou com declínio cognitivo, considerando os benefícios sobre os outros órgãos.

A gravidez é uma contraindicação relativa à TRE. Existem relatos de gestações bem-sucedidas concomitantes ao uso das duas formas de TRE<sup>111,112</sup>. O migalstat é contraindicado na gestação, pois não existem dados de segurança. As mulheres devem ser aconselhadas a interromper a terapia antes da concepção e durante a amamentação, e a utilizar métodos contraceptivos<sup>88</sup>.

Os critérios de não indicação de terapia específica estão descritos na Tabela 7.

#### INDICAÇÕES DE SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

Nesse quesito destacam-se a má aderência (faltas às infusões superiores a 50%), perda de seguimento ou vontade do paciente. Caso o paciente apresente critérios de não indicação (Tabela 7) durante o tratamento, recomenda-se avaliar a sua interrupção<sup>52,56</sup>. Nesse consenso consideramos a presença de graves reações à TRE como indicação de interrupção (recomendação CLASSE I) ou troca de medicação.

Os critérios de suspensão do tratamento se aplicam a ambos os sexos com doença clássica e não clássica. Entretanto, quando a indicação de TRE foi dor neuropática, a falta de resposta não indica a sua interrupção em homens com DF clássica, pois esses pacientes são de alto risco para o acometimento de órgãos nobres<sup>51</sup>.

#### TERAPIAS ADJUVANTES

O tratamento específico para a DF deve ser combinado com medidas de suporte dirigidas às complicações dos órgãos-alvo e relacionadas às lesões teciduais crônicas. Medidas preventivas e modificações no estilo de vida são importantes para o atendimento integral ao paciente<sup>2</sup>.

No caso da nefropatia por DF, recomendamos seguir as diretrizes gerais de tratamento da DRC, incluindo controle da hipertensão arterial sistêmica, cessação do tabagismo, dieta individualizada e tratamento da dislipidemia.

O bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona com inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) é importante, pois essas drogas agem sobre a redução da proteinúria e têm ação cardioprotetora<sup>34</sup>. A Tabela 8 mostra as metas terapêuticas. Os alvos de pressão arterial (PA) são: PA

sistólica  $\leq$  130 mmHg e PA diastólica  $\leq$  80 mmHg<sup>113</sup>. A dose deve ser titulada para evitar efeitos adversos, como hipotensão e hipercalemia<sup>47,76,114</sup>. Deve-se monitorizar a função renal e ajustar a dose ou interromper essas medicações se houver diminuição da TFG. O fator observado que interfere nas metas de proteinúria e preservação da TFG é a idade de início da TRE<sup>75,76</sup>.

A reposição de vitamina D é recomendada quando estiver em níveis deficientes<sup>47,114</sup>. Alguns estudos indicam o paricalcitol pelo seu potencial efeito antiproteinúrico<sup>43</sup>.

Quanto às modalidades de diálise, a escolha do método depende das preferências individuais. Os resultados do transplante renal, tanto em relação à sobrevida do enxerto quanto do paciente, são semelhantes aos dos pacientes transplantados por outras causas. A sobrevida do enxerto em longo prazo parece ser negativamente influenciada pelo acometimento cardiovascular<sup>115,116</sup>. Há relatos de recorrência de nefropatia de DF pós-transplante,

inclusive histológica, mas sem impacto na sobrevida do enxerto em longo prazo. Foi demonstrada a presença de inclusões lamelares típicas em rins transplantados, provavelmente originadas de macrófagos hospedeiros invasores e células endoteliais vasculares<sup>115</sup>.

#### ALVOS TERAPÊUTICOS RENAIIS DA TERAPIA PARA DF

Os alvos renais do tratamento específico incluem o controle da albuminúria/proteinúria, a estabilização da TFG ou do seu declínio<sup>73,117</sup>, principalmente nos casos com TFG basal inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup><sup>36,47,56</sup>.

A meta é reduzir a perda anual da TFG para valores menores do que 3 mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano<sup>118</sup>. Para pacientes com progressão renal rápida, a desaceleração do processo para valores abaixo de 5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano ou uma redução de mais de 50% na taxa de progressão são desfechos significativos<sup>36</sup>. Alguns pacientes não atingem a meta terapêutica da TFG por terem dano tecidual maior no início da terapia<sup>36,75</sup>. A Tabela 8 mostra os objetivos terapêuticos quanto ao envolvimento renal.

**TABELA 6** RECOMENDAÇÕES PARA O INÍCIO DA TERAPIA ESPECÍFICA EM PACIENTES ADULTOS COM MUTAÇÕES CLÁSSICAS, DE INÍCIO TARDIO, OU VUS

#### Variantes clássicas

##### Paciente do sexo masculino, sintomático ou assintomático

A terapia deve ser considerada e é apropriada para todos os pacientes, em qualquer idade de apresentação.

##### Paciente do sexo feminino, sintomática

Sinais e/ou sintomas sugerindo envolvimento renal comprovadamente pela DF:

- proteinúria/albuminúria não atribuível a outras causas;
- evidência de disfunção renal (pode exigir biópsia renal se isolada).

##### Paciente do sexo feminino, assintomática

A terapia deve ser considerada se houver evidência laboratorial, histológica ou de imagem de lesão renal, tais como diminuição da TFG ( $<$  90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) persistente; RAC  $>$  30 mg/g; biópsia renal com fusão dos processos podocitários ou glomeruloesclerose acompanhada de inclusões moderadas ou graves de GL3 nos diferentes tipos de células renais.

#### Variantes de início tardio ou VUS

##### Pacientes masculinos e femininos

- A terapia deve ser considerada e apropriada se houver evidência laboratorial, histológica ou de imagem de lesão renal, mesmo na ausência de sintomas típicos da DF. As anormalidades devem ser relacionadas à DF, o que pode exigir avaliação histológica ou evidência bioquímica do acúmulo de GL3.
- O aconselhamento do geneticista ou outro especialista em DF deve auxiliar na interpretação da patogenicidade de qualquer VUS.
- Indivíduos com polimorfismos benignos bem caracterizados não devem ser tratados.
- Na ausência de patologia tecidual ou sintomas clínicos relacionados à DF, a terapia pode não ser apropriada, particularmente em mulheres.

Legenda: VUS (variante de significado incerto), DF (doença de Fabry), TFG (taxa de filtração glomerular), RAC (relação albumina/creatinina).

## MONITORAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM DF

A assistência aos portadores de DF deve ser embasada na avaliação inicial e no monitoramento funcional regular dos órgãos potencialmente afetados, para verificar a sua progressão, independentemente do paciente estar ou não sob tratamento específico. As metas terapêuticas devem ser individualizadas e ajustadas, se necessário. A Tabela 9 mostra as nossas recomendações quanto ao cronograma de monitoramento dos pacientes.

Ressalta-se a análise histológica basal, especialmente renal, como parâmetro de progressão da doença<sup>47,119</sup>.

Nos portadores de variantes de início tardio, a monitorização é desafiadora, pois os sinais e sintomas da DF podem aparecer na mesma época de alterações relacionadas ao envelhecimento, tais como a doença cardíaca e do SNC. Nesses casos, uma biópsia cardíaca pode ajudar a distinguir a lesão da DF daquelas causadas por outras etiologias<sup>47</sup>, ou ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca com protocolo T1, se possível com uso de gadolínio.

As mulheres assintomáticas com variantes de início tardio e avaliação inicial normal devem ser monitoradas, porém com intervalos mais longos. Ressaltamos que a ausência de sintomas ao diagnóstico ou no seguimento não afasta a possibilidade do desenvolvimento de complicações orgânicas<sup>47,120</sup>.

A monitorização renal ideal inclui a análise ao menos anual da TFG e da albuminúria/proteinúria em pacientes com baixo risco de progressão para DRC, a cada 6 meses se o risco for moderado e a cada 3 meses se de alto risco<sup>47</sup>. Nos pacientes sob TRE, a histologia renal serve como parâmetro de avaliação nos casos com resposta inadequada pela suspeita da presença de Ac antiagalsidase<sup>34</sup>.

Alguns pacientes mostram sinais de progressão da DF mesmo sob terapia específica. A falta de

resposta ao tratamento pode estar relacionada a uma combinação de fatores, tais como início tardio de tratamento (presença de danos irreversíveis nos órgãos), penetração incompleta da enzima infundida nos diferentes tecidos, falta de parâmetro adequado para detectar um efeito clínico pequeno, mecanismo de resposta à TRE ainda não completamente entendido, e o efeito inibitório dos Ac IgG antiagalsidase<sup>36,79,121</sup>.

Apesar da triagem dos Ac IgG antiagalsidase não fazer parte da prática clínica atual, seria recomendada a avaliação periódica dos seus títulos em pacientes sob TRE, principalmente em homens com variantes clássicas. Quanto maiores os títulos, maior o acúmulo de GL3 e lyso-GL3, comprovando a resposta terapêutica inadequada<sup>38,79</sup>. No entanto, faltam estudos prospectivos para uma conclusão definitiva sobre as consequências desses Ac, inclusive para o desenvolvimento de estratégias nestes casos<sup>122-124</sup>.

## RECOMENDAÇÕES DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

A DF pode causar profundo impacto emocional e físico nos pacientes e em seus familiares. A fim de proporcionar melhor compreensão sobre a doença, o aconselhamento genético é parte essencial da abordagem multidisciplinar.

O aconselhamento genético deve focar no padrão de herança, nos testes genéticos disponíveis e na identificação de familiares afetados através do heredograma. É importante frisar que as mulheres podem ser tão afetadas quanto os homens e não devem ser consideradas apenas portadoras<sup>125</sup>. O aconselhamento genético deve abordar os problemas psicossociais, como ansiedade em relação à evolução da doença, culpa relacionada à transmissão para os descendentes, processo de negação e outras emoções, como raiva, tristeza, desesperança e efeitos na autoestima e autoidentidade. Os possíveis impactos

**TABELA 7** CRITÉRIOS DE NÃO INDICAÇÃO DE TERAPIA ESPECÍFICA

Critérios de NÃO indicação para o tratamento/Classe de recomendação (homens e mulheres)

DRC sem opção de transplante renal, em combinação com IC avançada - NYHA IV (CLASSE IIA)

Indicação primária renal: DRC estágio 5 (CLASSE IIA)

DF avançada ou outras comorbidades em que a expectativa de vida é inferior a 1 ano (CLASSE IIB)

Declínio cognitivo severo de qualquer causa (CLASSE IIB)

Outras condições em que o benefício da terapia não é favorável (CLASSE III)

Reações anafiláticas com uso de TRE associado à presença de IgE (CLASSE III)

Legenda: DRC (doença renal crônica); IC (insuficiência cardíaca); NYHA (New York Heart Association); DF (doença de Fabry); TRE (terapia de reposição enzimática).

**TABELA 8** OBJETIVOS TERAPÊUTICOS PARA MANIFESTAÇÕES RENAIS DA DF

TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	
Nenhum envolvimento renal	Evitar ou mitigar a queda da TFG.
Envolvimento renal leve: TFG normal (90-120) ou hiperfiltração (> 120)	Manter a TFG na faixa de normalidade pela idade.
Comprometimento leve a moderado (TFG 60-90)	Estabilizar ou mitigar a perda de TFG.
Comprometimento moderado a grave (TFG 30-59)	Evitar a progressão da perda de TFG para retardar ou evitar a DRC 5 ou 5D.
Diminuição severa da TFG (15-29)	Diminuir ao máximo a queda da TFG. Atrasar a progressão para DRC 5 ou 5D.
DRC estágio 5 ou 5D	Fornecer TRS ideal (diálise ou transplante renal). Manter a TRE para evitar danos ao coração e ao SNC. Incentivar o transplante preemptivo.
Albuminúria (mg/g)	
Geral: todos os pacientes	Manter os níveis de albuminúria os mais baixos possíveis.
Níveis de albuminúria: 30-300	Normalizar ou estabilizar a albuminúria.
Níveis de albuminúria: > 300	Reduzir para < 300.

Legenda: TFG (taxa de filtração glomerular); DRC (doença renal crônica), TRS (terapia renal substitutiva) TRE (terapia de reposição enzimática); SNC (sistema nervoso central).

**TABELA 9** CRONOGRAMA DE MONITORAMENTO DE ÓRGÃOS EM PACIENTES ADULTOS COM DF

Órgão/sistema	Avaliação(ões)	Agenda de monitoramento
<b>Geral</b>	História médica e exame físico, avaliação da qualidade de vida por questionários, desempenho escolar e no trabalho, nível de depressão e/ou ansiedade	Toda consulta clínica.
	Atividade da enzima $\alpha$ -GAL e da variante do gene <i>GLA</i>	Se não tiver sido determinada anteriormente.
	Aconselhamento genético	Inicialmente, e quando surgirem novas demandas
<b>Renal</b>	TFG	Anualmente, se risco baixo; a cada 6 meses, se risco moderado; e a cada 3 meses, se risco alto a muito alto.
	Albuminúria e/ou proteinúria (amostra de 24 horas ou isolada – proteína ou albumina/creatinina)	Anualmente, se risco baixo; a cada 6 meses, se risco moderado; e a cada 3 meses, se risco alto a muito alto.
	Vitamina D	Quando clinicamente indicado.
	Biópsia renal	Quando clinicamente indicado.

Legenda: DF (doença de Fabry); TFG (taxa de filtração glomerular).

OBS.: Quando possível, usar escalas validadas para todos os sintomas e sinais envolvidos na DF.

econômicos e sociais, como invalidez, desemprego e de seguro de vida, também devem ser abordados<sup>125,126</sup>. O aconselhamento genético pré-concepção ou pré-natal deve ser oferecido a todos os pacientes em idade reprodutiva, reforçando o padrão de herança genética. É importante informar e orientar que algumas terapias adjuvantes rotineiras são potencialmente teratogênicas<sup>127</sup>.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No manuseio da DF ainda existem incertezas, tais como definir o papel VUS e determinar o momento

ideal de iniciar o tratamento específico em função da gravidade da variante. Nos casos de pacientes assintomáticos, avaliar a possibilidade e o benefício de critérios para individualização de doses, avaliar combinação terapêutica entre as opções disponíveis e verificar se a avaliação padronizada dos Acs neutralizantes gera impacto na eficácia da TRE. As respostas para as questões acima envolvem a soma de esforços de todos os envolvidos na abordagem da DF.

O objetivo desse consenso é auxiliar no gerenciamento das expectativas de pacientes e

médicos quanto aos resultados do tratamento. Nossas recomendações devem ser interpretadas no contexto das evidências e ressaltando que as decisões finais devem ser tomadas individualmente, em uma decisão conjunta com o paciente e familiares, considerando os custos envolvidos, não apenas financeiros, doenças concomitantes e preferências pessoais.

O Comdora pretende atualizar essas recomendações regularmente, seguindo novas evidências na literatura, considerando dados de vida real e valorizando a experiência profissional dos envolvidos. Esse consenso estabelece critérios claros para o diagnóstico da DF, início e interrupção de terapia específica e de medidas adjuntas, orientando a comunidade médica e uniformizando condutas.

## AGRADECIMENTOS

Gilson Biagini  
Lucmary de Castro Sylvestre  
Patrícia Fortes  
Valéria Soares Pigozzi Veloso  
Vinicius Sardão Colares

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CABS e LGMA foram responsáveis pelo desenho e pela concepção. MHV e FCB fizeram a redação do artigo e a revisão crítica.

## CONFLITO DE INTERESSE

CABS recebe patrocínio para eventos e ministra aulas de atualização para print-Pharma/Amicurs, Takeda e Sanofi. LGMA recebe patrocínio para eventos e ministra aulas de atualização para Takeda e Sanofi. MHV recebe patrocínio para eventos e ministra aulas de atualização para Takeda e Sanofi. FCB recebe patrocínio para eventos e ministra aulas de atualização para Sanofi.

## REFERÊNCIAS

- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, eds. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill; 2014. p. 1-64.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov;5:30.
- The Human Gene Mutation Database (HGMD). Homepage [Internet]. Cardiff: HGMD; 2020; [acesso em 2020 Mai 20]. Disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA>
- Curiati MA, Aranda CS, Kyosen SO, Varela P, Pereira VG, D'Almeida V, et al. The challenge of diagnosis and indication for treatment in Fabry disease. *J Inborn Errors of Metab Screen*. 2017;5:1-7.
- Varela P, Kirsztajn GM, Ferrer H, Aranda C, Wallbach K, Mata GF, et al. Functional characterization and pharmacological evaluation of a novel GLA missense mutation found in a severely affected Fabry disease family. *Nephron*. 2020;144(3):147-55.
- Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, et al. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;22:100562.
- Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, Alvarez JV, Lopez-Suarez OE, Couce ML, et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur J Pediatr*. 2017 Aug;176(8):1075-81.
- Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet*. 2018 Apr;55(4):261-8.
- Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:231-48.
- Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008 Nov;64(5):550-5.
- Dütsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol*. 2002 Dec;19(6):575-86.
- Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, Gubler MC, Oliveira JP, Mauer M. Accumulation of globotriaosylceramide in podocytes in Fabry nephropathy is associated with progressive podocyte loss. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Apr;31(4):865-75.
- Rozenfeld PA, Bolla MLA, Quietto P, Pisani A, Feriozzi S, Neuman P, et al. Pathogenesis of Fabry nephropathy: the pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab*. 2020 Feb;129(2):132-41.
- Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:116.
- Eikrem Ø, Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Houge G, Svarstad E, et al. Pathomechanisms of renal Fabry disease. *Cell Tissue Res*. 2017;369(1):53-62.
- Fall B, Scott CR, Mauer M, Shankland S, Pippin J, Jefferson JA, et al. Urinary podocyte loss is increased in patients with Fabry disease and correlates with clinical severity of Fabry nephropathy. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168346.
- Pereira EM, Silva AS, Labilloy A, Monte Neto JT, Monte SJ. Podocyturia in Fabry disease. *J Bras Nefrol*. 2016 Mar;38(1):49-53.
- Sanchez-Niño MD, Perez-Gomez MV, Valiño-Rivas L, Torra R, Ortiz A. Podocyturia: why it may have added value in rare diseases. *Clin Kidney J*. 2019 Feb;12(1):49-52.
- Del Pino M, Andrés A, Bernabéu AA, Juan-Rivera J, Fernández E, Díaz JDG, et al. Fabry nephropathy: an evidence-based narrative review. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(2):406-21.
- Abensur H, Reis MA. Renal involvement in Fabry disease. *J Bras Nefrol*. 2016 Jun;38(2):245-54.
- Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, Petruzzelli LA, Pellegrino A, Spinelli L, et al. Glomerular hyperfiltration: an early marker of nephropathy in Fabry disease. *Nephron*. 2019;141(1):10-7.
- Colpart P, Félix S. Fabry nephropathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Aug;141(8):1127-31.
- Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. 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 Feb;94(2):153-8.
- Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug;12(8 Pt 2):1673-83.



25. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol.* 2005 Sep;96(6):842-6.
26. 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 Mar;40(3):788-94.
27. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995 Aug;333(5):288-93.
28. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016 Jan;89(1):44-54.
29. Veloso VSP, Ataiades TL, Canziani MEF, Veloso MP, Silva NA, Barreto DV, et al. A novel missense GLA mutation (p.G35V) detected in hemodialysis screening leads to severe systemic manifestations of Fabry disease in men and women. *Nephron.* 2018;138(2):147-56.
30. Wu J, Wang C, Toh S, Pisa FE, Bauer L. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States-current status and future directions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Oct;29(10):1213-8.
31. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jul;128(1):305-10.
32. Stiles AR, Zhang H, Dai J, McCaw P, Beasley J, Rehder C, et al. A comprehensive testing algorithm for the diagnosis of Fabry disease in males and females. *Mol Genet Metab.* 2020 Jul;130(3):209-14.
33. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta.* 2005;353(1-2):201-3.
34. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol.* 2014 May;15:72.
35. Moura AP, Hammerschmidt T, Deon M, Giugliani R, Vargas CR. Investigation of correlation of urinary globotriaosylceramide (Gb3) levels with markers of renal function in patients with Fabry disease. *Clin Chim Acta.* 2018 Mar;478:62-7.
36. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018 Jul;124(3):189-203.
37. Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, Pisani A. Early biomarkers of Fabry nephropathy: a review of the literature. *Nephron.* 2019;143(4):274-81.
38. Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Aug;22(4):843-9.
39. Niemann M, Rolfs A, Störk S, Bijnsens B, Breunig F, Beer M, et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014 Feb;7(1):8-16.
40. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: a useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):57-61.
41. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb;105(8):2812-7.
42. Trimarchi H, Canzonieri R, Costales-Collaguazo C, Politei J, Stern A, Paulero M, et al. Early decrease in the podocalyxin to synaptopodin ratio in urinary Fabry podocytes. *Clin Kidney J.* 2019;12(1):53-60.
43. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1797-802.
44. Germain DP, Benistan K, Angelova L. X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease. *Rev Med Interne.* 2010;31(Suppl 2):S209-13.
45. Balendran S, Oliva P, Sansen S, Mechtler TP, Streubel B, Cobos PN, et al. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. *Clin Genet.* 2020;97(4):655-60.
46. Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev S, Bychkov IO, Nikitina NV, Buruleva TA, et al.  $\alpha$ -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. *Clin Chim Acta.* 2020 Feb;501:27-32.
47. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):416-27.
48. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Mol Med.* 2002;8(6):306-12.
49. Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ. Fabry disease: 45 novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing the classical phenotype. *Mol Genet Metab.* 2002 May;76(1):23-30.
50. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, Hateley SL, Ganusova EE, Mudge J, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med.* 2011;3(65):65ra4.
51. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:36.
52. Van Der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, Biegstraaten M, Deprez RH, Linthorst GE, et al. A systematic review on screening for fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014 Jan;51(1):1-9.
53. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective. *Mol Genet Metab.* 2016 Feb;117(2):104-13.
54. Smid BE, Van Der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014 Dec;177(2):400-8.
55. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry disease treatment guidelines 2018 [Internet]. Ontario: CFA; 2019; [acesso em 2020 Mai 20]. Disponível em: <https://garrod.ca/wp-content/uploads/2020/02/Canadian-Fabry-Treatment-Guidelines-2019-final.pdf>
56. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(2):284-93.
57. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May;28(5):1631-41.
58. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns.* 2008 Feb;17(1):79-83.
59. Silva CA, Barreto FC, Reis MA, Moura Junior JA, Cruz CM. Targeted screening of Fabry disease in male hemodialysis patients in Brazil highlights importance of family screening. *Nephron.* 2016;134(4):221-30.
60. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal

- Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(3):505-17.
61. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol*. 2019 Apr/Jun;41(2):208-14.
  62. Torra R, Furlano M, Ortiz A, Ars E. Genetic kidney diseases as an underrecognized cause of chronic kidney disease: the key role of international registry reports. *Clin Kidney J*. 2021 Mar;14(8):1879-85.
  63. Bouwman MG, Ru MH, Linthorst GE, Hollak CE, Wijburg FA, Van Zwieten MC. Fabry patients' experiences with the timing of diagnosis relevant for the discussion on newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2013 Jun;109(2):201-7.
  64. Lisi EC, Gillespie S, Laney D, Ali N. Patients' perspectives on newborn screening for later-onset lysosomal storage diseases. *Mol Genet Metab*. 2016 Sep;119(1-2):109-14.
  65. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jul;285(21):2743-9.
  66. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2mg/kg. *PLoS One*. 2007 Jul;2(7):e598.
  67. Replagal®. Product monograph [Internet]. Lexington: Shire Human Genetic Therapies; 2019; [acesso em 2020 Mai 20]. Disponível em: <https://www.takeda.com/4aa6f4/siteassets/en-ca/home/what-we-do/our-medicines/product-monographs/replagal/replagal-pm-en.pdf>
  68. Fabrazyme®. Product monograph [Internet]. Cambridge: Genzyme Corporation; 2003; [acesso em 2020 Mai 20]. Disponível em: <http://products.sanofi.us/Fabrazyme/Fabrazyme.pdf>
  69. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu TR, Karabul N, Kalampoki V, et al. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the Fabry Outcome Survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:2149-58.
  70. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013 Oct;274(4):331-41.
  71. Ramaswami U, Beck M, Hughes D, Kampmann C, Botha J, Pintos-Morell G, et al. Cardio-renal outcomes with long-term agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a 10-year Fabry Outcome Survey (FOS) analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;2019:3705-15.
  72. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep;10:125.
  73. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Mar;27(3):1042-9.
  74. Kantola IM. Renal involvement in Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep;34(9):1435-7.
  75. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015 May;52(5):353-8.
  76. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet*. 2015 Dec;52(12):860-6.
  77. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Mar;8:47.
  78. Pisani A, Visciano B, Roux GD, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov;107(3):267-75.
  79. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan;27(1):256-64.
  80. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inheret Metab Dis*. 2012 Mar;35(2):227-43.
  81. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, et al. Reduction of plasma globotriaosylsphingosine levels after switching from agalsidase alfa to agalsidase beta as enzyme replacement therapy for Fabry disease. *JIMD Rep*. 2016;25:95-106.
  82. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1589-95.
  83. Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, et al. Rapid immunochromatographic detection of serum anti- $\alpha$ -galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128351.
  84. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;12(9):1470-9.
  85. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, Nordbeck P, Üçeyler N, Blaschke D, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Aug;33(8):1362-72.
  86. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. 2018 May;55(5):351-8.
  87. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*. 2008 Apr;152(4):563-70.
  88. Galafold®. Product monograph [Internet]. Philadelphia: Amicus Therapeutics; 2016; [acesso em 2020 Mai 20]. Disponível em: <https://www.amicusrx.com/pi/galafold.pdf>
  89. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. *Nat Rev Genet*. 2002;3(12):954-66.
  90. Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006 Apr;290(4):C1076-82.
  91. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med*. 2016 Aug;375(6):545-55.
  92. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017 Apr;54(4):288-96.
  93. Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, Skuban N, Castelli JP, et al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Feb;24(2):157-66.
  94. Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, Castelli JP, Williams HN, Benjamin ER, et al. Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment. *J Med Genet*. 2017 Nov;54(11):781-6.

95. Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med*. 2019 Sep;21(9):1987-97.
96. Guérard N, Zwingelstein C, Dingemans J. Lucerastat, an iminosugar for substrate reduction therapy: pharmacokinetics, tolerability, and safety in subjects with mild, moderate, and severe renal function impairment. *J Clin Pharmacol*. 2017 Nov;57(11):1425-31.
97. Felis A, Whitlow M, Kraus A, Warnock DG, Wallace E. Current and investigational therapeutics for Fabry disease. *Kidney Int Rep*. 2019 Dec;5(4):407-13.
98. El Dib R, Goma H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: a complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One*. 2017 Mar;12(3):e0173358.
99. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillot P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet*. 2019 Aug;96(2):107-17.
100. Concolino D, Amico L, Cappellini MD, Cassinerio E, Conti M, Donati MA, et al. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: the experience of a large Italian collaborative group. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jun;12:85-91.
101. Smid BE, Hoogendijk SL, Wijburg FA, Hollak CE, Linthorst GE. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol Genet Metab*. 2013 Feb;108(2):132-7.
102. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul;25(7):2168-77.
103. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May;150(9):604-12.
104. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart*. 2015 Jun;101(12):961-6.
105. Lidove O, Barbey F, Niu DM, Brand E, Nicholls K, Bizjajeva S, et al. Fabry in the older patient: clinical consequences and possibilities for treatment. *Mol Genet Metab*. 2016 Aug;118(4):319-25.
106. Yang N, Wang X, Xu F, Zeng C, Wang J, Liu Z. Clinical and pathological characteristics of Fabry disease combined with IgA nephropathy in Chinese patients. *Clin Nephrol*. 2017 Apr;87(4):188-95.
107. Maixnerová D, Tesař V, Ryšavá R, Reiterová J, Poupětová H, Dvořáková L, et al. The coincidence of IgA nephropathy and Fabry disease. *BMC Nephrol*. 2013;14:6.
108. Zhou W, Ni Z, Zhang M. Hemizygous Fabry disease associated with membranous nephropathy: a rare case report. *Clin Nephrol*. 2018 Sep;90(3):227-31.
109. Tanaka A, Takeda T, Hoshina T, Fukai K, Yamano T. Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalsidase beta but not agalsidase alpha. *J Inheret Metab Dis*. 2010;33(Suppl 3):S249-52.
110. Bodensteiner D, Scott CR, Sims KB, Shepherd GM, Cintron RD, Germain DP. Successful reinstitution of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme. *Genet Med*. 2008 May;10(5):353-8.
111. Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, Kölbl H, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 May;144(1):92-3.
112. 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 Mar/Apr;53(2):111-2.
113. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(1):c43-8.
114. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar;25(3):769-75.
115. Ersözlü S, Desnick RJ, Huynh-Do U, Cnaan-Kühl S, Barbey F, Genitsch V, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in Fabry disease. *Transplantation*. 2018 Nov;102(11):1924-33.
116. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation*. 2000 Jun;69(11):2337-9.
117. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May;23(5):1600-7.
118. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;5(12):2220-8.
119. Skrunes R, Svarstad E, Kampevoll Larsen K, Leh S, Tøndel C. Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May;32(5):807-13.
120. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jun;4(6):592-601.
121. Warnock DG, Mauer M. Fabry disease: dose matters. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):653-5.
122. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C. Hot topics in Fabry disease. *Postgrad Med J*. 2018 Dec;94(1118):709-13.
123. Stappers F, Scharnetzki D, Schmitz B, Manikowski D, Brand SM, Grobe K, et al. Neutralising anti-drug antibodies in Fabry disease can inhibit endothelial enzyme uptake and activity. *J Inheret Metab Dis*. 2020 Mar;43(2):334-47.
124. Van Der Veen SJ, Vlietstra WJ, Van Dussen L, Van Kuilenburg ABP, Dijkgraaf MGW, Lenders M, et al. Predicting the development of anti-drug antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in male patients with classical Fabry disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug;21(16):5784.
125. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013 Oct;22(5):555-64.
126. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR, ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med*. 2011 May;13(5):457-84.
127. Holmes A, Laney D. A retrospective survey studying the impact of Fabry disease on pregnancy. *JIMD Rep*. 2015;21:57-63.