

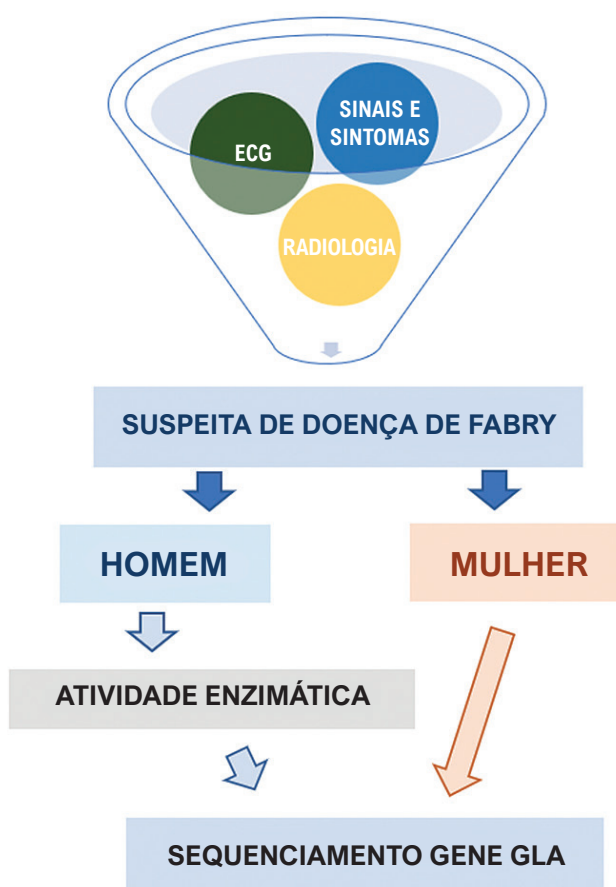
Como Eu Faço o Diagnóstico da Doença de Fabry

My Approach to Diagnose Fabry Disease

Sandra Marques e Silva¹ 

Hospital de Base do Distrito Federal,¹ Brasília, DF – Brasil

Figura Central: Como Eu Faço o Diagnóstico da Doença de Fabry



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2025;38(2):e20240091

Sequência diagnóstica da DAF: exames complementares. ECG: eletrocardiograma; GLA: gene associado à DAF (cromossomo X).

Palavras-chave

Doença de Fabry; Glicosíngolipídeos; Cardiomiopatia Hipertrófica

Correspondência: Sandra Marques e Silva •

Área especial. Quadra 101 / 301. CEP: 70719-040. Brasília, DF – Brasil

E-mail: smarquesmd@gmail.com

Artigo recebido em 27/04/2025; revisado em 05/05/2025;

aceito em 05/05/2025

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240091>

Resumo

A doença de Fabry (DAF) é um erro inato do metabolismo dos glicosíngolipídeos, causado pela deficiência da enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal A). Como consequência, ocorre acúmulo lisossomal citoplasmático de globotriaosilceramidas (GB3 e LysoGB3), resultando em manifestações clínicas multissistêmicas. O envolvimento cardiovascular, que pode mimetizar uma cardiomiopatia hipertrófica, representa o principal determinante de morbimortalidade, devido ao desenvolvimento de arritmias, isquemia miocárdica e

insuficiência cardíaca. Embora a prevalência da doença seja baixa na população geral, a disponibilidade de terapia de reposição enzimática específica, capaz de modificar sua evolução, destaca a DAF como diagnóstico diferencial relevante entre as cardiomiopatias por depósito. A investigação diagnóstica deve incluir uma avaliação clínica minuciosa, com ênfase na anamnese e no exame físico, além da realização de exames laboratoriais e de imagem, como eletrocardiograma e ecocardiograma. A ressonância magnética cardíaca, utilizando realce tardio com gadolínio e mapas paramétricos T1 e T2, oferece informações adicionais diagnósticas e prognósticas, devendo ser preferencialmente realizada no momento do diagnóstico inicial. A confirmação definitiva é obtida por meio do sequenciamento genético do gene GLA, localizado no braço longo do cromossomo X, permitindo, assim, a definição da abordagem terapêutica mais adequada para cada paciente.

Introdução

A doença de Fabry (DAF; OMIM 301500) é uma doença genética rara de depósito lisossômico. Alterações patogênicas no gene GLA, localizado no braço longo do cromossomo X, resultam na deficiência da enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal A), responsável pelo metabolismo de glicosíngolipídeos, como o globotriaosilceramida (GB3) e sua forma desacetilada, Lyso-GB3, no interior dos lisossomos. O acúmulo dessas substâncias tem início ainda no período intrauterino e desencadeia uma intensa resposta inflamatória tecidual, associada ao estresse oxidativo local, promovendo dano celular, apoptose e, progressivamente, falência orgânica.¹

O envolvimento cardiovascular, que pode mimetizar uma cardiomiopatia hipertrófica (fenocópia), é o principal fator de morbimortalidade em pacientes brasileiros, decorrente, sobretudo, do desenvolvimento de arritmias, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca.² Apesar de sua baixa prevalência na população geral, a disponibilidade de terapia de reposição enzimática específica, capaz de modificar o curso da doença, confere à DAF um papel de destaque no diagnóstico diferencial das cardiomiopatias por depósito.

A abordagem diagnóstica da cardiomiopatia associada à DAF deve contemplar avaliação clínica detalhada, incluindo anamnese e exame físico, além de exames laboratoriais e complementares de ampla acessibilidade, como o eletrocardiograma e o ecocardiograma. A ressonância magnética cardíaca, por sua vez, agrega informações diagnósticas e prognósticas adicionais e deve ser incluída, preferencialmente, na fase inicial da investigação. A confirmação diagnóstica definitiva é realizada por meio do sequenciamento genético do gene GLA, o que também possibilita a definição da estratégia terapêutica mais adequada para cada paciente.³

Como eu faço

O diagnóstico de uma cardiomiopatia rara representa um desafio para o cardiologista, especialmente quando se trata de uma fenocópia. A prevalência da DAF na população geral é estimada em aproximadamente 1:117.000 casos.⁴ No entanto, esse número pode chegar a 1:3.100 quando considerada a triagem neonatal, realidade que vem sendo gradualmente

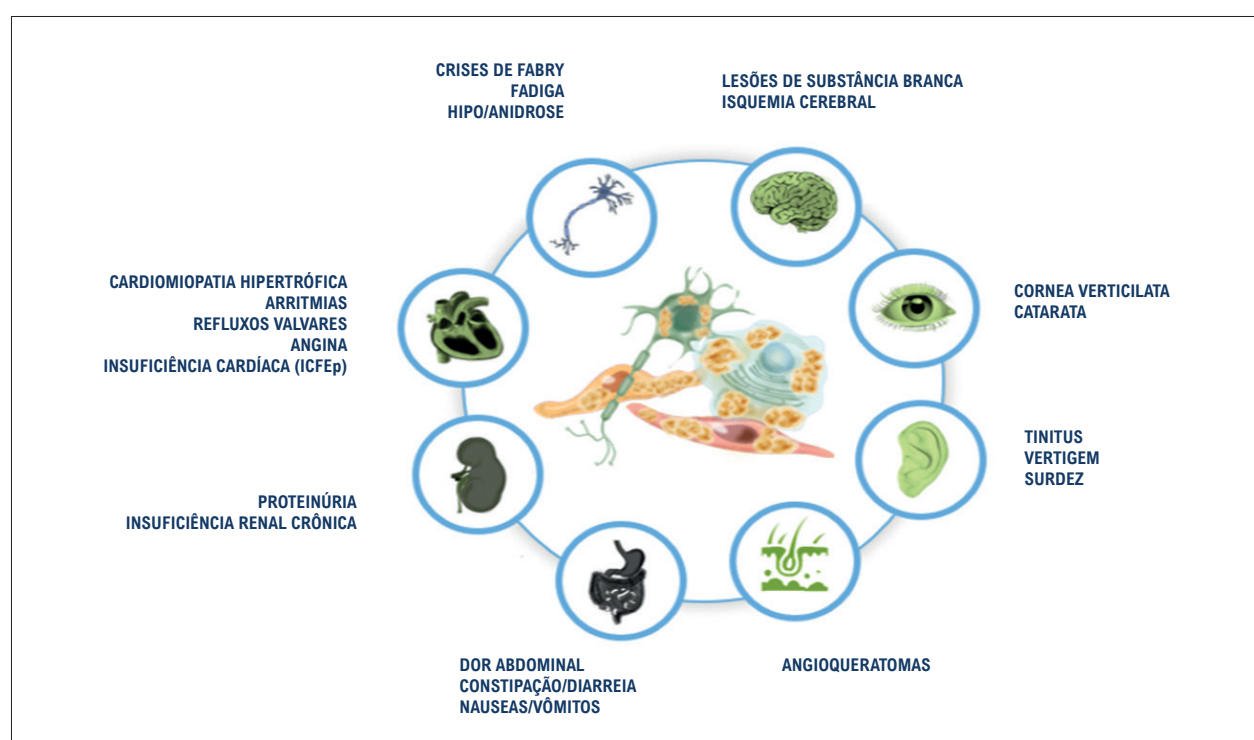


Figura 1 – Manifestações multissistêmicas da DAF.

incorporada ao sistema de saúde brasileiro, como já ocorre em algumas regiões, a exemplo do Distrito Federal.⁵

A baixa frequência da doença na população evidencia dois aspectos relevantes. O primeiro destaca a importância de incluir a DAF no espectro de diagnósticos diferenciais em cardiologia, uma vez que dispõe de tratamento específico por meio da terapia de reposição enzimática, recentemente incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS), com potencial impacto positivo na modificação da história natural da doença e na expectativa de vida livre de sintomas clínicos. O segundo aspecto reforça a necessidade de que doenças mais prevalentes, como hipertensão arterial, valvopatias e, no contexto brasileiro, a doença reumática, sejam devidamente identificadas e tratadas antes de se considerar a DAF como a causa dos sintomas apresentados.

A jornada diagnóstica da DAF deve iniciar-se com uma anamnese clínica detalhada. A Figura 1 apresenta os principais elementos que podem elevar o grau de suspeição clínica para a DAF. A idade e o sexo do paciente devem ser considerados, uma vez que a expressão clínica da doença varia de acordo com o tipo de variante patogênica identificada no gene GLA.

Na forma clássica da DAF, manifestações cardiovasculares, como palpitações e intolerância aos esforços habituais, podem estar presentes já na infância. Esses sintomas, em geral, associam-se a outras manifestações precoces, incluindo dor neuropática característica (crises de Fabry) em situações de temperaturas extremas, hipohidrose ou anidrose com prejuízo na regulação térmica corporal, distúrbios gastrointestinais com alternância entre constipação e diarreia, zumbidos ou redução da acuidade auditiva por tinnitus, além de córnea

verticilata e angioqueratomas localizados na região pélvica e/ou em mucosas.⁶

Por outro lado, na forma não clássica da DAF, também denominada DAF de início tardio, essas manifestações sistêmicas precoces estão frequentemente ausentes, predominando sintomas relacionados a acometimento cardíaco ou renal, eventualmente associados a eventos isquêmicos no sistema nervoso central, como acidentes vasculares cerebrais em faixas etárias mais jovens.⁷

Cabe destacar, ainda, a importância de valorizar informações referentes a sintomas e distúrbios prévios do paciente, bem como de familiares de primeiro grau. Sintomas como dor torácica aos esforços, palpitações, intolerância ao exercício, hipotensão postural e/ou síncope são frequentemente observados e podem estar associados a disfunção renal, eventos neurológicos isquêmicos ou polineuropatia. A investigação da história familiar deve incluir questionamentos específicos sobre casos documentados da DAF, cardiopatias, acidentes vasculares encefálicos, morte súbita e/ou insuficiência renal com necessidade de terapia dialítica.⁸ A partir dessas informações, é possível a elaboração de um heredograma, o qual deve contemplar, preferencialmente, pelo menos três gerações, permitindo a identificação do padrão de herança familiar, que, no caso da DAF, é ligado ao cromossomo X.⁹

Concluída a coleta dos dados clínicos, o eletrocardiograma representa o primeiro método complementar disponível na investigação da cardiomiopatia associada à DAF. Os achados eletrocardiográficos mais frequentes estão descritos na Tabela 1. Embora o encurtamento do intervalo PR associado a sinais de sobrecarga ventricular esquerda não sejam específicos da DAF,

Tabela 1 – Achados da cardiomiopatia associada à DAF em exames complementares

Método	Achados
Clínico	Queixas clínicas do caso índice e familiares Exame físico detalhado
Eletrocardiograma	Intervalo PR curto Arritmias de origem indefinida (taquiarritmias/bradiarritmias) Padrão de sobrecarga ventricular esquerda Alterações de repolarização sugestivas de isquemia miocárdica Intervalo QT corrigido <440 ms
Ecocardiograma	Aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo >12 mm Hipertrofia de músculos papilares Disfunção diastólica (precoce) e sistólica do ventrículo esquerdo (tardia) Alteração de contratilidade segmentar (região basal da parede inferolateral) Redução do strain longitudinal e radial (região basal da parede inferolateral)
Ressonância magnética	Realce tardio mesocárdico em porção basal da parede inferolateral Valores baixos no mapa T1 Valores elevados no mapa T2

sua presença pode sugerir o acúmulo de depósitos nos tecidos cardíacos, contribuindo para o diagnóstico diferencial com outras cardiomiopatias que cursam com fenótipo hipertrófico, como a cardiomiopatia de origem sarcomérica ou a amiloidose.

Os primeiros distúrbios de condução cardíaca podem ser detectados ainda na infância; entretanto, é na adolescência que passam a se manifestar clinicamente, sob a forma de palpitações ou intolerância ao esforço. Outros achados incluem alterações do intervalo QT corrigido, sinais sugestivos de isquemia miocárdica secundária à disfunção microvascular (MINOCA), além de arritmias ventriculares ou supraventriculares, estas com potencial para desfechos desfavoráveis, como eventos embólicos ou morte súbita em idade precoce.^{10,11}

Exames complementares mais complexos são necessários para a caracterização fenotípica da doença, auxiliando na definição da estratégia terapêutica e no planejamento do seguimento a longo prazo. Nesse contexto, o ecocardiograma destaca-se por ser um método amplamente acessível, de baixo custo e fácil execução. Os achados ecocardiográficos mais frequentes estão apresentados na Tabela 1.

O sinal mais precoce de comprometimento cardíaco é a disfunção diastólica, não atribuível a sobrecarga pressórica ou volumétrica, tampouco a condições como hipertensão arterial sistêmica, valvopatias ou diabetes melito. Outro achado característico é o aumento da espessura da parede ventricular esquerda, com pontos de corte inferiores aos preconizados para hipertrofias de origem sarcomérica, sendo ≥ 11 mm para mulheres e ≥ 12 mm para homens. Isso se justifica pelo fato de, nas doenças de depósito, valores iguais ou superiores a 15 mm frequentemente estarem associados à presença de fibrose miocárdica, a qual constitui substrato arritmogênico e marcador de mau prognóstico.

A apresentação concêntrica da hipertrofia é a mais comum; entretanto, formas excêntricas ou apicais isoladas também já foram descritas. Os depósitos acometem, ainda, as cordas tendíneas e músculos papilares, promovendo espessamento significativo, além do endocárdio, configurando o denominado “sinal binário”. A fração de ejeção biventricular tende a permanecer preservada ao longo da evolução natural da doença, exceto na presença de fibrose miocárdica, quando há risco aumentado de sua deterioração.

Novas técnicas, como a análise do *strain global longitudinal* (SGL), oferecem informações adicionais úteis no diagnóstico diferencial com outras etiologias de hipertrofia e com o coração do atleta. A redução do SGL, sobretudo às custas da diminuição do *strain* na porção basal da parede inferolateral, apresenta forte correlação com a presença de fibrose detectada pela ressonância magnética cardíaca. Além disso, refluxos valvares discretos, especialmente das válvulas mitral e aórtica, assim como ectasia da porção proximal da aorta torácica, completam o espectro de achados ecocardiográficos na DAF com envolvimento cardíaco.^{12,13}

A ressonância magnética cardíaca é considerada o método de escolha para o diagnóstico da cardiomiopatia associada à DAF, devido à ampla gama de informações diagnósticas e prognósticas que fornece. O realce tardio por gadolínio, tipicamente localizado na região mesocárdica da porção basal da parede inferolateral, possui valor prognóstico relevante,

por sua associação com maior risco de insuficiência cardíaca e arritmias, além de ser marcador de doença cardíaca crônica.¹⁴

Os mapas paramétricos de T1 nativo apresentam valores reduzidos característicos da DAF, podendo estar alterados mesmo antes do desenvolvimento da hipertrofia ventricular. A única outra condição que compartilha esse padrão de T1 reduzido é a hemocromatose com envolvimento cardíaco, que pode ser diferenciada por meio da dosagem de marcadores séricos do metabolismo do ferro, além da ultrassonografia hepática. Já a técnica de mapeamento de T2 apresenta, na DAF, elevação característica dos valores, contribuindo, juntamente com os mapas de T1, para o diagnóstico precoce da cardiomiopatia, além de auxiliar no diagnóstico diferencial com outras etiologias de cardiomiopatia.^{15,16}

Biomarcadores cardíacos, como a troponina ultrasensível e o NT-proBNP, encontram-se elevados na presença de cardiopatia associada à DAF. O LysoGB3 é considerado o biomarcador mais específico da doença, apresentando níveis plasmáticos marcadamente elevados, especialmente nas formas clássicas. Com a instituição da terapia de reposição enzimática, observa-se redução desses níveis, o que torna o LysoGB3 um marcador útil para monitoramento da efetividade terapêutica. As dosagens de GB3 em plasma e urina não são rotineiramente realizadas na prática clínica, particularmente em mulheres, pois podem apresentar níveis alterados mesmo em indivíduos sem a doença, o que limita sua aplicabilidade diagnóstica.^{17,18}

O diagnóstico definitivo da DAF é estabelecido por meio da identificação de variante patogênica no gene GLA, através de estudo genético. Conforme ilustrado na Figura Central, em indivíduos do sexo masculino, a investigação genética pode ser precedida pela dosagem da atividade enzimática, que apresenta níveis caracteristicamente baixos nessa população. Já em mulheres, devido à presença de dois cromossomos X, a atividade enzimática pode estar normal ou discretamente reduzida, o que limita seu valor diagnóstico. Além disso, para confirmação diagnóstica, é necessário que pelo menos um dos seguintes critérios esteja presente: sinais ou sintomas sugestivos de DAF (p.ex., dor neuropática, córnea verticilata ou angioqueratomas); elevação dos níveis plasmáticos de LysoGB3; ou histórico familiar de DAF confirmada com a mesma variante patogênica.^{19,20}

Essa jornada diagnóstica é fundamental para o adequado manejo terapêutico dos pacientes com cardiomiopatia associada à DAF, especialmente diante da recente aprovação, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, das terapias específicas capazes de modificar o prognóstico e a evolução da doença. As terapias de reposição enzimática encontram-se atualmente disponíveis nas farmácias de alto custo do SUS em todo o território nacional. Dessa forma, é papel do cardiologista empenhar-se ativamente para garantir o acesso precoce dos pacientes ao tratamento mais adequado e disponível.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva SM.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. Pastores GM, Lien YH. Biochemical and Molecular Genetic Basis of Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(Suppl 2):S130-3.
2. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J, Marques FM, Guilhem JG, Macedo E, et al. Demographic Characterization of Brazilian Patients Enrolled in the Fabry Registry. *Genet Mol Res*. 2013;12(1):136-42. doi: 10.4238/2013.January.24.5.
3. 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;123(4):416-27. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
4. Desnick RJ. Fabry Disease: α -Galactosidase A Deficiency. Academic Press. 2025;1:695-708. doi: 10.1016/B978-0-443-19041-4.00079-0.
5. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31-40. doi: 10.1086/504601.
6. 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;117(2):104-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007.
7. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014.
8. Yogasundaram H, Kim D, Oudit O, Thompson RB, Weidemann F, Oudit GY. Clinical Features, Diagnosis, and Management of Patients with Anderson-Fabry Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2017;33(7):883-97. doi: 10.1016/j.cjca.2017.04.015.
9. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, Barranger JA, Johnson J, MacDermot KD, et al. Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2002;11(2):121-46. doi: 10.1023/a:1014545521753.
10. Zada M, Lo Q, Trivedi SJ, Harapoz M, Boyd AC, Devine K, et al. Electrocardiographic Characteristics and Their Correlation with Echocardiographic Alterations in Fabry Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(1):11. doi: 10.3390/jcdd9010011.
11. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, et al. Electrocardiographic Changes in Early Recognition of Fabry Disease. *Heart*. 2011;97(6):485-90. doi: 10.1136/hrt.2010.211789.
12. Yeung DF, Sirrs S, Tsang MYC, Gin K, Luong C, Jue J, et al. Echocardiographic Assessment of Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(6):639-49.e2. doi: 10.1016/j.echo.2018.01.016.
13. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024.
14. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, Castelletti S, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Cardiac Fabry Disease with Late Gadolinium Enhancement is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(15):1707-8. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.741.
15. Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The Myocardial Phenotype of Fabry Disease Pre-Hypertrophy and Pre-Detectable Storage. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(7):790-9. doi: 10.1093/ehjci/jeaa101.
16. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1230-42. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.039.
17. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Chai S, Khan A, et al. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients with Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e009098. doi: 10.1161/JAHA.118.009098.
18. Camicer-Cáceres C, Arranz-Amo JA, Cea-Arestin C, Camprodon-Gomez M, Moreno-Martinez D, Lucas-Del-Pozo S, et al. Biomarkers in Fabry Disease. Implications for Clinical Diagnosis and Follow-up. *J Clin Med*. 2021;10(8):1664. doi: 10.3390/jcm10081664.
19. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. 2017 Canadian Fabry Disease Guidelines Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017 [Internet]. Toronto: The Canadian Fabry Association; 2017 [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://www.fabrycanada.com/content/uploads/Final-Can-FD-Treatment-Guidelines-2017Oct18.pdf>.
20. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons