

DOENÇA DE FABRY: A PROPÓSITO DE UM CASO

FABRY DISEASE: ABOUT A CASE

Pedro H. Q. S. Soares¹

1. Acadêmico do Curso de Medicina do Unifeso
phquinta08@gmail.com

Andreia de Santana Silva Moreira²

2. Neuropediatra e Professora do Unifeso

RESUMO

Introdução: A doença de Fabry faz parte do grupo de doenças relacionadas a erros inatos do metabolismo. É causada por uma mutação genética ligada ao cromossomo X que afeta a produção da enzima alfa galactosidase em diferentes níveis. Os homocigotos manifestam a forma clássica da doença. As heterocigotas podem ou não manifestar a doença, a depender de outras mutações associadas. As manifestações clínicas são muito variáveis. O déficit da função dessa enzima no organismo leva a uma doença que se manifesta ainda na infância e se arrasta pela adolescência e vida adulta.

Objetivos: Relatar um caso clínico de paciente com Doença de Fabry a partir de dados do prontuário do paciente.

Métodos: Foi utilizado o prontuário do paciente e exames complementares. Também foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e realizado pesquisa sobre o tema em base de dados.

Discussão: A doença de Fabry cursa com danos progressivos em diversos órgãos, como rins e coração, podendo levar a acidentes vasculares cerebrais precoces. A doença tem alta morbidade e alta mortalidade, principalmente pela deterioração da função renal, que pode levar a um estágio de rins em fase terminal, diálise e transplante. O diagnóstico é feito pela dosagem da atividade leucocitária ou plasmática da enzima alfa galactosidase. O tratamento se baseia na reposição enzimática e no controle dos sinais e sintomas com hipertensão, dislipidemia e doença renal crônica.

Conclusão: A doença de Fabry leva a repercussões em diversos sistemas, por isso cursa com manifestações clínicas tão distintas entre os indivíduos acometidos. Assim, demanda-se conhecimento e atenção para a suspeição diagnóstica precoce.

Descritores: Doença de Fabry; Erros inatos do metabolismo; Doenças de depósito lisossômico.

ABSTRACT

Background: Fabry disease is part of the group of diseases related to innate errors of metabolism. It is caused by a genetic mutation linked to the X chromosome that affects the production of the enzyme alpha galactosidase in different levels. Hemizygous manifest the classic form of the disease. Heterozygous may or not manifest the disease, depending on other associated mutations. The manifestations are very variable. The deficiency of this enzyme's function in the organism leads to a disease that manifests itself in childhood and trails through adolescence and adulthood.

Aims: Report a clinical case of a patient with Fabry disease using medical record from the patient for the clinical case report.

Methods: The patient's medical record and complementary exams were used. A free and informed consent form was also applied according to the resolution of the Conselho Nacional de Saúde (CNS) and research was done on the subject in the database.

Discussion: Fabry disease progresses with progressive damage to various organs, such as the kidneys and heart, which can lead to early cerebrovascular accidents. The disease has high morbidity and high mortality, mainly due to deterioration of renal function, which can lead to a terminal stage of kidneys, dialysis and transplantation. The diagnosis is made by measuring the leukocyte or plasma activity of the enzyme alpha galactosidase. Treatment is based on enzyme replacement and control of signs and symptoms with hypertension, dyslipidemia and chronic kidney disease.

Conclusion: Fabry disease leads to repercussions in several systems, so it has clinical manifestations so different among the individuals affected. Thus, knowledge and attention is demanded for the early diagnostic suspicion.

Keywords: Fabry disease; Metabolism inborn error; Lysosomal storage diseases.

INTRODUÇÃO

A doença de Fabry é resultado de uma mutação genética ligada ao cromossomo X que causa a queda ou a privação da atividade da enzima lisossomal alfa galactosidase A (alfa Gal-A) no organismo humano.¹ Tem uma incidência indefinida de 1/100.000 a 1/500.000 indivíduos e acomete todas as etnias. Os homens manifestam a forma clássica da doença, já as heterozigotas podem ser acometidas em diferentes níveis, o que dependeria do número de células com cromossomo X mutados somada a uma inativação randômica do outro cromossomo X, fato ainda não esclarecido.²

O principal substrato metabólico da alfa Gal-A é a globotriasilceramida (Gb3), um glicosíngolípídeo que, quando não metabolizado, acaba por se acumular em todas as células do organismo, em especial o endotélio vascular, resultando em uma doença progressiva que afeta diretamente o desempenho padrão de diversos órgãos.^{2,3} Ainda durante a infância e adolescência se iniciam episódios recorrentes de dor neuropática nas extremidades causada pela destruição das células ganglionares pelo Gb3 ali depositado.⁴ O quadro clínico é diversificado, e será determinado pela gravidade da mutação e pela atividade residual da enzima no organismo.⁵

O indivíduo afetado pode ter manifestações em nível cardíaco, com hipertrofia miocárdica e arritmias; ocular, com depósito na córnea (córnea verticilata); cutâneo, com pequenas lesões violáceas distribuídas pela cavidade oral, genitália, dorso e nas nádegas (angioqueratomas); sistema nervoso central e periférico, com as acroparestesias e os acidentes vasculares encefálicos; glândulas sudoríparas, com hipoidrose ou anidrose; gastrointestinal com náuseas e diarreia; renais com proteinúria, hipertensão e desfecho com doença renal crônica.^{6,7}

A suspeição diagnóstica se inicia com a história e quadro clínico do paciente, além de antecedentes familiares. Deve-se estar atento aos grupos de risco, como naqueles pacientes jovens com acidentes vasculares encefálicos, naqueles em diálise e nos pacientes com hipertrofia miocárdica sem causa definida.⁸ O diagnóstico é confirmado pela documentação de que a atividade leucocitária ou plasmática da enzima alfa Gal-A está abaixo da normalidade. No caso das heterozigotas, a atividade enzimática pode estar normal, sendo necessário estudo genético para o diagnóstico.^{9,10}

A terapia a ser instituída é a de reposição enzimática por via endovenosa com formas recombinantes da alfa Gal-A humana, como a alfa agalsidade e beta agalsidade.¹¹ Além disso, o tratamento e controle específico das manifestações clínicas é de extrema importância, a fim de diminuir a morbidade e mortalidade da doença.

OBJETIVOS

Relatar caso clínico de paciente com Doença de Fabry, enfatizando o quadro clínico a fim de chamar atenção para o diagnóstico de tal enfermidade, auxiliando a comunidade acadêmica e científica a realizá-lo precocemente, e assim melhorar o prognóstico dessa enfermidade com alta morbidade e

mortalidade para os indivíduos acometidos. Além disso, analisar a terapêutica proposta, com as novas tendências mundiais no assunto e seus efeitos na evolução da doença.

MÉTODOS

Relato de caso. Para discussão do relato de caso foi realizada breve revisão não sistemática da literatura. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs, SciELO e Medline, com os seguintes descritores: doença de Fabry, esfingolipidose, erros inatos do metabolismo. Foram selecionados artigos de até dezesseis anos atrás. O paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido e o trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa. CAAE: 81269617.7.0000.5247.

RELATO DO CASO

Paciente masculino de 27 anos, sexo masculino, negro, ator, nascido em Madureira-RJ e morador de São João do Meriti-RJ com achado incidental de creatinina sérica acima dos níveis da normalidade, com proteinúria no exame de elementos anormais e sedimentos de urina (EAS) em rotina laboratorial, além de hipertensão. Foi encaminhado ao nefrologista, recebendo atendimento no mesmo ano. Na ocasião foram feitos exame clínico e análise dos exames trazidos pelo paciente.

Ainda na anamnese, história de lesões avermelhadas em virilha e genitália, intolerância ao calor, dor e queimação recorrente em mãos e pés desde a infância. Mãe doente renal crônica, transplantada renal. Ao exame a pressão arterial encontrava-se em 140x100 mmHg, apresentava pápulas eritematosas em região genital e inguinal. Exames laboratoriais revelavam creatinina de 2 mg/dl, EAS com proteinúria de 3+ e hemoglobinúria de 1+, sorologias para hepatite B, HIV e sífilis negativas. A princípio foi prescrito Enalapril 5mg e solicitados exames complementares para melhor avaliação.

Na consulta subsequente no ambulatório de nefrologia a pressão arterial foi aferida em 90x60 mmHg, sem queixas. A análise dos exames laboratoriais demonstrava alterações, com creatinina sérica de 2,9 (N: <1,5 mg/dl) mg/dl, ureia de 82 mg/dl (N: <45 mg/dl), sódio de 141 mEq/L (N: 135-145 mEq/L) e potássio de 5,0 mEq/L (N: 3,5-4,5 mEq/L). A avaliação conjunta da proteinúria de 24 horas de 1304 mg e do *clearance* de creatinina em 16 ml/min demonstrava ainda que o paciente tinha diminuição grave da função renal. Associado a **este** quadro, o lipidograma apresentou hipercolesterolemia com LDL elevado e HDL baixo. Os níveis de PTH de 166 pg/mL (N: <65 pg/ml), com fósforo e cálcio em valores aumentados limítrofes indicavam hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica. Solicitado pesquisa para doença de Fabry. Avaliação com ultrassonografia de rins e vias urinárias, rins de tamanhos diminuídos (RD= 9 cm) e aspecto compatível com doença renal crônica. Radiografia de tórax com cardiomegalia.

Os níveis de paratormônio (PTH) seguiram aumentando mais de três vezes o limite superior da normalidade, com fósforo mantendo-se altos e limítrofes, sendo necessário prescrever Calcitriol e carbonato de cálcio. Os níveis pressóricos, apesar de estáveis por algum tempo, mais tarde chegaram a

níveis máximos de 140x80 mmHg. A dosagem de colesterol total, triglicerídeos e LDL alcançaram níveis cada vez mais altos, com HDL baixo, necessitando uso de Sinvastatina. Os níveis de potássio seguiram com aumentos constantes, chegando a 6,1 mEq/L. O paciente evoluiu com aumento progressivo de creatinina sérica, alcançando 14,1 mg/dl, além de proteinúria de 24 horas máxima de 2535 mg. O paciente necessitou de diálise peritoneal e aguarda na fila de transplante.

Foi diagnosticado doença de Fabry pela reduzida atividade da enzima alfa galactosidase A em leucócitos 0,07 mmol/mg proteína/h (N: >1,4mmol/mg proteína/h). A análise genética revelou alteração no éxon 5 W 226 X, mutação já descrita na literatura como causa de doença de Fabry. História materna de doença renal crônica e transplante renal. Feito rastreio familiar, mãe com mutação no gene da alfa Gal-A, também diagnosticada com a doença de Fabry. Avós maternos falecidos. Iniciada reposição enzimática com beta agalsidase.

DISCUSSÃO

A doença de Fabry pertence a um grande grupo de doenças heterogêneas, os erros inatos do metabolismo.^{14,16} É causada por uma mutação genética ligada ao cromossomo X que acarreta em deficiência na produção de uma enzima lisossomal essencial no metabolismo dos glicoesfingolipídeos, principalmente a globotriasilceramida (Gb3).¹⁵ Essas substâncias acabam por se depositar no organismo levando à disfunção celular e patologias microvasculares.^{3,4} Mais de 600 mutações no gene da alfa galactosidase A já foram descritas na literatura. A doença de Fabry foi inicialmente descrita como ‘*angio-keratoma corporis diffusum universale*’, em 1898. Dois dermatologistas estudaram a doença de forma independente, Johannes Fabry na Alemanha e William Anderson na Inglaterra.¹⁴ A doença acomete todas as etnias e tem uma incidência não estabelecida, que varia 1/100.000 a 1/500.000 habitantes.²

O quadro clínico é amplo e varia de acordo com a atividade residual da enzima alfa galactosidase A. A forma clássica da doença geralmente cursa com inatividade enzimática, no caso dos homens. As heterozigotas por sua vez podem ser acometidas em diferentes intensidades. A teoria mais aceita propõe que se a mulher possuir um cromossomo X mutado, seu outro X precisaria sofrer uma mutação ao acaso que permitisse a expressão do gene afetado e consequentemente um fenótipo – a doença. Porém, essa informação ainda não está confirmada e requer mais estudos.^{2,3}

O progressivo acúmulo de glicoesfingolipídeos ocorre em todas as variedades celulares, incluindo as do endotélio vascular, renais em todos seus níveis, cardíacas e do sistema nervoso central e periférico. A disfunção celular tem como base fisiopatológica o comprometimento do metabolismo energético, com estresse oxidativo e disfunção endotelial. A consequência é devastadora, com morte celular, isquemia tecidual e fibrose irreversível dos tecidos renal e cardíaco.^{2,3,9}

No caso em questão, uma das queixas do paciente está relacionada a episódios recorrentes de dor de forte intensidade e queimação em mãos e pés desde a infância. Afirmou ter procurado atendimento em mais de uma ocasião a fim de elucidar a causa das dores, sem sucesso. Sabe-se que ainda durante a infância e adolescência se iniciam os sinais e sintomas. Em cerca de 60-80% dos casos a dor

neuropática é um dos sintomas mais precoces da doença, principalmente nos homozigotos.³ A destruição das pequenas fibras nervosas do sistema nervoso periférico tanto somático e quanto autônomo leva a episódios de dor debilitante em extremidades, normalmente associada à parestesias – acroparestesias. As crises álgicas podem ser precipitadas por exercícios, estresse, mudança brusca de temperatura e febre. Trata-se da principal causa de morbidade da doença durante as duas primeiras décadas da vida.^{3,9}

À medida que a criança acometida cresce e se desenvolve, outros sinais e sintomas da doença se manifestam. Há muitos relatos de fadiga crônica, dificuldade de ganho de peso e priapismo. O paciente em questão relata intolerância extrema ao calor, principalmente ao realizar algum exercício, acompanhado de hipoidrose ou até mesmo anidrose, além de pele seca, podendo ser origem de febre sem causa aparente. Propõe-se que o quadro seja secundário ao dano seletivo de nervos autonômicos, ao depósito de Gb-3 nas glândulas sudoríparas ou até à isquemia tanto os nervos autônomos quanto as glândulas sudoríparas. Esses fatores já foram relacionados a uma alta morbidade com impactos negativos no desenvolvimento infantil, do ponto de vista de performance escolar, social e física do indivíduo acometido.^{3,14,15}

O depósito de Gb-3 no endotélio vascular da pele gera um dano cumulativo que leva à dilatação de um ou mais vasos sanguíneos na derme superior, logo abaixo da epiderme. O achado são grupos de lesões violáceas e queratinizadas com 1 a 10 mm de diâmetro, com preferência por genitália, nádegas, região da coxa e periumbilical, os angioqueratomas (Fig.1). Acredita-se que um fator mecânico atuaria como possível desencadeante do aparecimento dessas lesões, principalmente em áreas de trauma como cotovelos e tornozelos (fenômeno de Koëbner). Menos comum, o acometimento de mucosas, como da boca, pode ocorrer. O paciente em questão apresentava lesões em nádegas, pênis e saco escrotal desde a infância.^{14,15}



Figura 1: Fonte: Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. An Bras Dermatol. 2009; 84(4):367-76.

O dano renal na doença de Fabry é o aspecto que mais contribui com a morbidade e mortalidade da doença.³ O órgão é afetado em todo seu tecido, resultando em desequilíbrio de principais funções renais, como filtração sanguínea, equilíbrios hidroeletrólítico, ácido-básico e regulação hormonal

da absorção de cálcio. Resulta de depósitos de Gb3 no endotélio glomerular, afetando também as células mesangiais e intersticiais. O acometimento dos podócitos, das arteríolas renais, alça de Henle e túbulos distais também é de extrema importância na patologia. No início da doença renal ocorre hiperfiltração compensatória a fim de manter as funções fisiológicas. Normalmente, na segunda e terceira décadas de vida o paciente passa a apresentar hipertensão arterial sistêmica (HAS), proteinúria e microalbuminúria, como o relatado neste caso. O doente evolui com declínio progressivo da função renal, azotemia, atrofia tubular, esclerose e fibrose renal. Nas quarta e quinta décadas de vida geralmente a evolução natural da doença ocorre com rins em estágio terminal, a maior causa de morbidade e mortalidade na doença de Fabry. Os parâmetros laboratoriais para avaliação renal são a creatinina sérica, proteína de 24 horas, proteínas totais e o ritmo de filtração glomerular.^{2,3,17,18} No caso em questão percebe-se que o paciente evoluiu com aumento progressivo dos níveis de proteinúria de 24 horas e de creatinina sérica, onde alcançou 14,1 mg/dl, além de níveis de potássio de 4,5 mEq/L. O ritmo de filtração glomerular com piora progressiva seguiu o curso natural da doença renal crônica ali instalada, chegando ao estágio de falência renal, necessitando de diálise e solicitação de transplante.

O paciente em questão tem o achado de cardiomegalia à radiografia de tórax. O comprometimento cardíaco na DF cursa com sintomas diversos, variando com o sexo e a idade. Estima-se que 40-60% dos pacientes com DF tenham manifestações clínicas relacionadas a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), doença arterial coronariana, insuficiência mitral, arritmias. O eletrocardiograma pode evidenciar padrões como inversão de onda T e diminuição do intervalo PR. O ecocardiograma avalia a estrutura e função do coração e auxilia na determinação da gravidade do quadro. A hipertrofia concêntrica é relatada como a alteração estrutural mais comum. O prognóstico da doença pode ser grave a depender das patologias cardíacas instaladas.^{7,13}

Outra manifestação menos comentada na literatura se refere a alterações do perfil lipídico, podendo ser encontrado colesterol total discretamente elevado, elevação do colesterol HDL e níveis normais de colesterol LDL e triglicérides.^{9,13} No caso do paciente em questão o perfil lipídico se manteve com colesterol total acima dos níveis da normalidade, com valor máximo de 256 mg/dL. Os triglicéridos e LDL alcançaram níveis cada vez mais altos, associado a HDL baixo, sendo indicado o uso de Sinvastatina.

A ocorrência de acidentes vasculares em indivíduos jovens deve aventar a hipótese diagnóstica de doença de Fabry. Na idade adulta dos seres acometidos, a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) ocorre em média aos 34 anos em homozigotos e de 40 em heterozigotas, conseqüente à oclusão da microvasculatura ou à embolia. Outras alterações neurológicas podem estar presentes, como anomalias auditivas (hipoacusia), sensoriais e vestibulares (vertigem e zumbido).³

O achado ocular mais comum da DF é a córnea verticilata, presente na maioria absoluta dos homozigotos e na maior parte das heterozigotas. Trata-se do achado ao exame de oftalmoscopia com lâmpada de fenda. Nota-se uma ou mais linhas irradiando de um ponto próximo ao centro da córnea

(Fig. 2). Essa alteração não afeta a visão. Pode também ocorrer xerofthalmia de grau variável por diminuição da produção de lágrimas. Alterações conjuntivais podem estar presentes, com dilatações e tortuosidades vasculares aparentes.^{3,5}

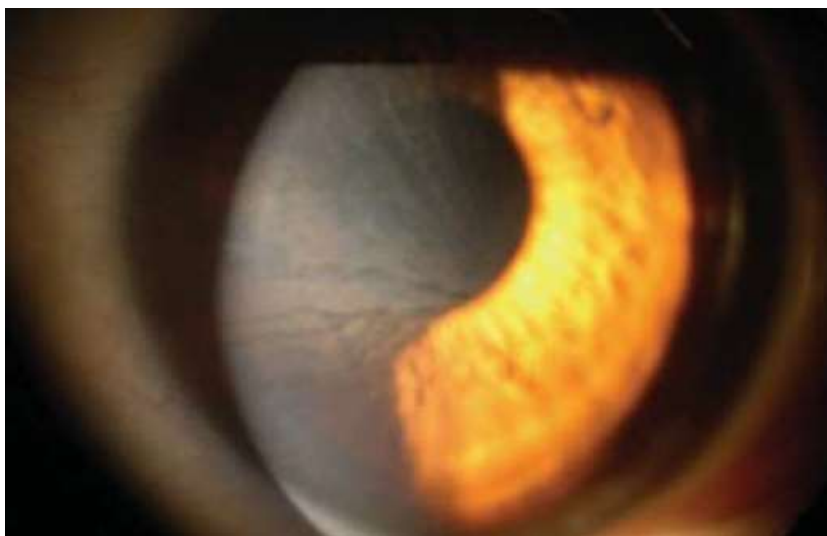


Figura 2: córnea verticilata. Fonte: An Bras Dermatol. 2014 Jan-Feb;89(1):141-3. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142785/

A princípio foram elencadas as principais hipóteses diagnósticas para doença renal crônica progressiva e sem causa aparente, associado à proteinúria em um paciente que se apresenta de forma insidiosa, com níveis subnefróticos. Paciente sem *história* de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, descartado uso de captopril e anemia falciforme. Fazendo a associação dos dados de diminuição grave da função renal, com hipertensão e pápulas eritematosas ao exame físico (possíveis angioqueratomas), além da história de acroparestesias desde a infância e mãe com doença renal crônica, elencou-se como hipótese diagnóstica a doença de Fabry.

A suspeita diagnóstica da DF muitas vezes é tardia, visto que se trata de uma doença com manifestações variadas e comuns a várias outras enfermidades, podendo se apresentar com combinações diferentes de sinais e sintomas.^{3,9,13} Muitos pacientes, inclusive o paciente deste relato, procuram atendimento médico várias vezes antes da suspeição de DF. A confirmação diagnóstica se dá pela detecção de baixa atividade plasmática da enzima alfa-galactosidase no plasma ou em leucócitos.^{1,2,3,9} Níveis abaixo de 1,4 mmol/mg proteína/h de atividade enzimática confirmam o diagnóstico nos homozigotos. A genotipagem com alteração no éxon 5 W 226 X, compatível com doença de Fabry. Estudo genético materno com resultado confirmatório para doença de Fabry. Avós maternos já falecidos. Nas mulheres o diagnóstico requer estudo genético para detecção da mutação, visto que os níveis enzimáticos podem estar dentro da normalidade.

O tratamento da DF tem como base a terapia de reposição enzimática e o tratamento médico convencional para os sinais e sintomas presentes na doença. É de extrema importância uma abordagem multidisciplinar que auxilie o doente a mudar de estilo de vida. O manejo das dores pode ser feito com

carbamazepina, gabapentina ou fenitoína. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais não é eficaz, além de ser um potencial agressor renal.³ O tratamento dos angioqueratomas ainda não está estabelecido, visto que não previne o aparecimento de novas lesões.^{3,14,15} O tratamento farmacológico pode envolver inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), beta bloqueadores, antiplaquetários e fármacos para dislipidemia.^{3,9,13} O paciente em questão iniciou o tratamento com Enalapril 5mg, sinvastatina, carbonato de cálcio e calcitriol para os distúrbios da paratireoide secundários à insuficiência renal. A elevação dos parâmetros laboratoriais, com creatinina alcançando 14,1 mg/dL, representa uma função renal gravemente diminuída, sendo indicado diálise após três anos da primeira consulta com no ambulatório de nefrologia. A terapia de reposição enzimática foi realizada com formas recombinantes da alfa Gal-A humana por via endovenosa a cada duas semanas, a beta agalsidase. Há relato de melhora das dores, da intolerância ao calor – aumento da capacidade de suar e, conseqüentemente, da qualidade de vida do paciente. O uso da beta agalsidase para o tratamento da doença de Fabry foi aprovado em 2003 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) e já possui registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Trata-se de um tratamento de alto custo que ainda não se encontra na lista de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde.^{12,13}

CONCLUSÃO

O caso de doença de Fabry relatado apresentou algumas das manifestações clínicas já relatadas na literatura. Porém, sabe-se que, por se tratar de uma doença com amplo espectro fenotípico, os achados na anamnese e exame físico devem alertar o médico quanto à possibilidade de deficiência de alfa-galactosidase A. O paciente em questão apresentava os angioqueratomas, além das dores e queimação em extremidades desde a infância, um quadro muito sugestivo quando se tem o conhecimento da patologia.

Por meio desse trabalho podemos concluir que, apesar da heterogeneidade genotípica e conseqüentemente fenotípica, a suspeição diagnóstica precoce é de extrema importância. Trata-se de uma doença com alta morbidade e mortalidade, com impactos na vida do indivíduo acometido que o acompanha durante todo seu desenvolvimento. A abordagem terapêutica visa reorganizar o sistema de reações lisossomais com a reposição enzimática, interferindo na progressão dessa doença que pode levar à insuficiência renal com necessidade de diálise e transplante, além de acidentes vasculares encefálicos precoces e patologias cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Pereira EM, Silva AS, Labilloy A, Monte Neto JT, Monte SJH. Podocitúria na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1): 49-53.
2. Abensur H, Reis MA. Acometimento renal na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(2):245-54.
3. Germain D. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 1750-72.
4. Schiffmann R, Kopp JB, Austin III HA, Sabnis S, Moore DF et al. Enzyme replacement therapy in

fabry disease A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(21):2743–49.

5. Costa ALFA, Roisman V, Martins TGS. Córnea verticilata por doença de Fabry. *Einstein (São Paulo)*. 2014; 12(4): 527-28.

6. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017; 91(2): 284-93.

7. Csányi B, Hategan L, Nagy V, Obál I, Varga ET et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J*. 2017; 58(3): 454-8.

8. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Pushkov AA, Savostyanov KV. Fabry disease in children: a federal screening programme in Russia. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(10): 1385–91.

9. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4:21.

10. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79(1): 31–40.

11. Bird S, Hadjimichael E, Mehta A, Ramaswami U, Hughes D. Fabry disease and incidence of cancer. *Orphanet j rare dis*. 2017; 12(150): 1-8.

12. Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciênc saúde coletiva*. 2010; 15(Supl. 3): 3443-54.

13. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, et al. Fabry disease, an Under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 338–46.

14. Boggio P, Abad ME, Luna PC, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(4):367-76.

15. 2. Silva LBN, Enokihara MMSS, Badiz TCMT, Porro AM. Fabry disease: clinical and genotypic aspects of three cases in first degree relatives. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(1): 141-3.

16. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017;2(1-2): 1–71.

17. Iwafuchi Y, Maruyama H, Morioka T, Noda S, Nagata H, et al. Enzyme replacement therapy in a patient of heterozygous Fabry disease: clinical and pathological evaluations by repeat kidney biopsy and a successful pregnancy. *CEN Case Rep*. 2017; 6(2): 210–14.

18. Perretta F, Antongiovanni N, Jauretche S. Early Renal Involvement in a Girl with Classic Fabry Disease. *Case Rep Nephrol*. 2017; 2017: 1-4.

19. Figura 1: Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):367-76

20. Figura 2: *An Bras Dermatol*. 2014 Jan-Feb;89(1):141-3. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142785