

Quando suspeitar da doença de Fabry? Quais os principais achados e características clínicas?

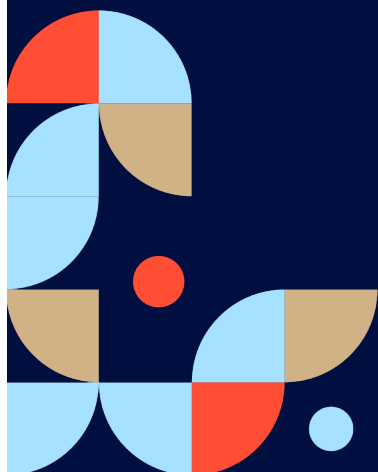
Diane Xavier de Ávila

Clínica Med RQE38574 | Cardio RQE38575

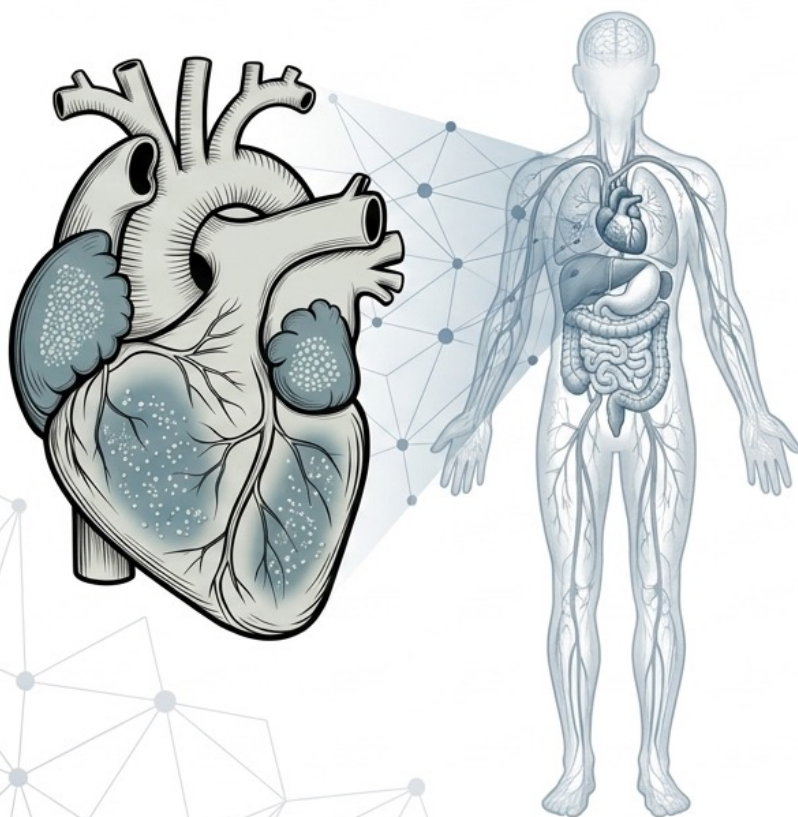
Título Especialista SBC

Mestrado e Doutorado em Ciências Cardiovasculares – UFF

Amiloidose Rede Américas – CHN e Procardíaco



Muito além da HVE: A Face Sistêmica da Doença de Fabry



Fisiopatologia

Mutação no gene GLA



Deficiência da enzima α -Gal A



Acúmulo progressivo de Gb3 e liso-Gb3 (coração, rins, sistema nervoso)

Herança ligada ao cromossomo X

Mulheres não são apenas portadoras. Devido à inativação do cromossomo X (mosaicismo de Lyon), elas são pacientes reais e podem apresentar quadros tão graves quanto os homens.

O Dilema do Cardiologista e o Inimigo Invisível

A Fachada



A cardiomiopatia por Fabry frequentemente se disfarça como HVE concêntrica e não obstrutiva ou como IC-FEp.

O envolvimento cardíaco é o principal determinante de mortalidade prematura.

O Custo do Atraso

13,7 anos
para homens

16,3 anos
para mulheres

O objetivo do cardiologista não é apenas tratar a hipertrofia, mas identificar a Red Flag sistêmica antes que a fibrose se instale.

Red Flags Extracardíacas: O Mapa Sistêmico

Sistema Nervoso

Dor neuropática crônica (queimação), fadiga crônica, AVC criptogênico precoce.

Ocular

Córnea verticillata (opacidade), cataratas lenticulares.

Pele

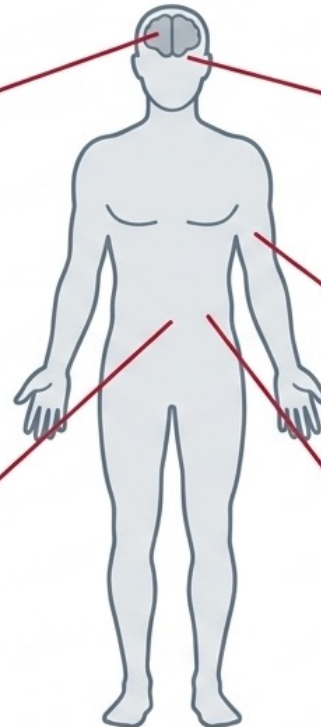
Angioqueratomas (região periumbilical/escrotal), Hipo-hidrose.

Gastrointestinal

Dor abdominal recorrente, diarreia, náusea.

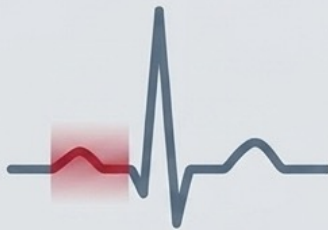
Renal

Proteinúria progressiva, Doença Renal Crônica.



Red Flags Cardíacas: Sinais de Alerta Locais

Eletrocardiograma (ECG)



- Intervalo PR curto (sinal precoce)
- Alta voltagem do QRS
- Bloqueios atrioventriculares e de condução

Ecocardiograma



- HVE concêntrica (sem obstrução)
- Hipertrofia de músculos papilares
- Disfunção diastólica
- Redução do Strain Longitudinal Global (GLS) posterolateral basal

Clínica & Sintomas



- Palpitações e Arritmias
- Dispneia e IC-FEp
- Angina/Dor no peito (com coronárias normais)



A Janela Pré-Clínica: Detectando Antes da Hipertrofia

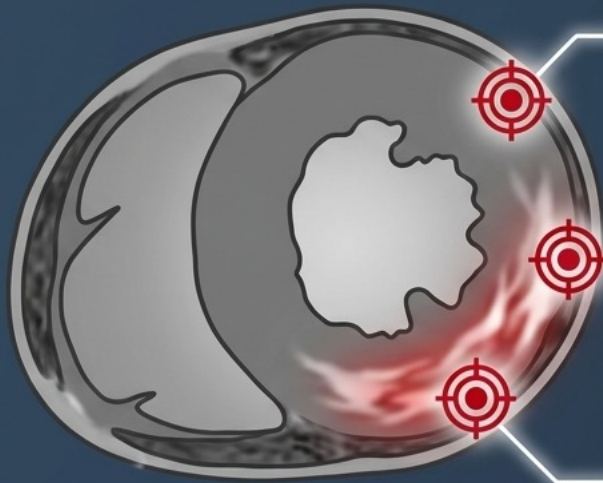


Insight: Iniciar a terapia na Fase 1 ou início da Fase 2 altera drasticamente a curva de sobrevida.

Matriz Diagnóstica: Progressão do Envolvimento Cardíaco

	Estágio Precoce	Estágio Avançado
 ECG	Intervalo PR curto.	Bloqueio AV, ondas T negativas, altas voltagens.
 Ecocardiograma	Sem HVE, redução do GLS no segmento posterolateral basal.	HVE franca, hipertrofia de papilares, disfunção diastólica severa.
 RMC	Valores de T1 Nativo significativamente reduzidos (assinatura de acúmulo).	Realce Tardio (LGE) difuso, T1 Nativo normal (pseudonormalização).

A Assinatura da Doença de Fabry na RMC



1. HVE Concêntrica

Ausência de obstrução dinâmica na grande maioria dos casos.

2. T1 Mapping Reduzido

T1 nativo caracteristicamente baixo. Reflete acúmulo intracelular de lipídios. Sinal mais precoce.

3. Realce Tardio (LGE) Específico

Padrão mesocárdico na parede inferolateral basal do VE. Reflete focos de fibrose.

A RMC não apenas confirma a hipertrofia, mas caracteriza o tecido.



Aplicação Prática: O Perfil do Atraso Diagnóstico



Homem, 48 anos.

Motivo: HVE de etiologia indefinida.
PA 130/85 mmHg, FC 65 bpm.

The Hidden History



O coração hipertrofiado aos 48 anos é o fim de uma longa cadeia de Red Flags sistêmicas não identificadas ao longo de décadas.

Caso Clínico: Achados de Imagem e Confirmação

Ecocardiograma

Remodelamento concêntrico evidente

Septo interventricular: 13mm

Fração de ejeção preservada (74%)

Disfunção diastólica Grau I.

Ressonância Magnética

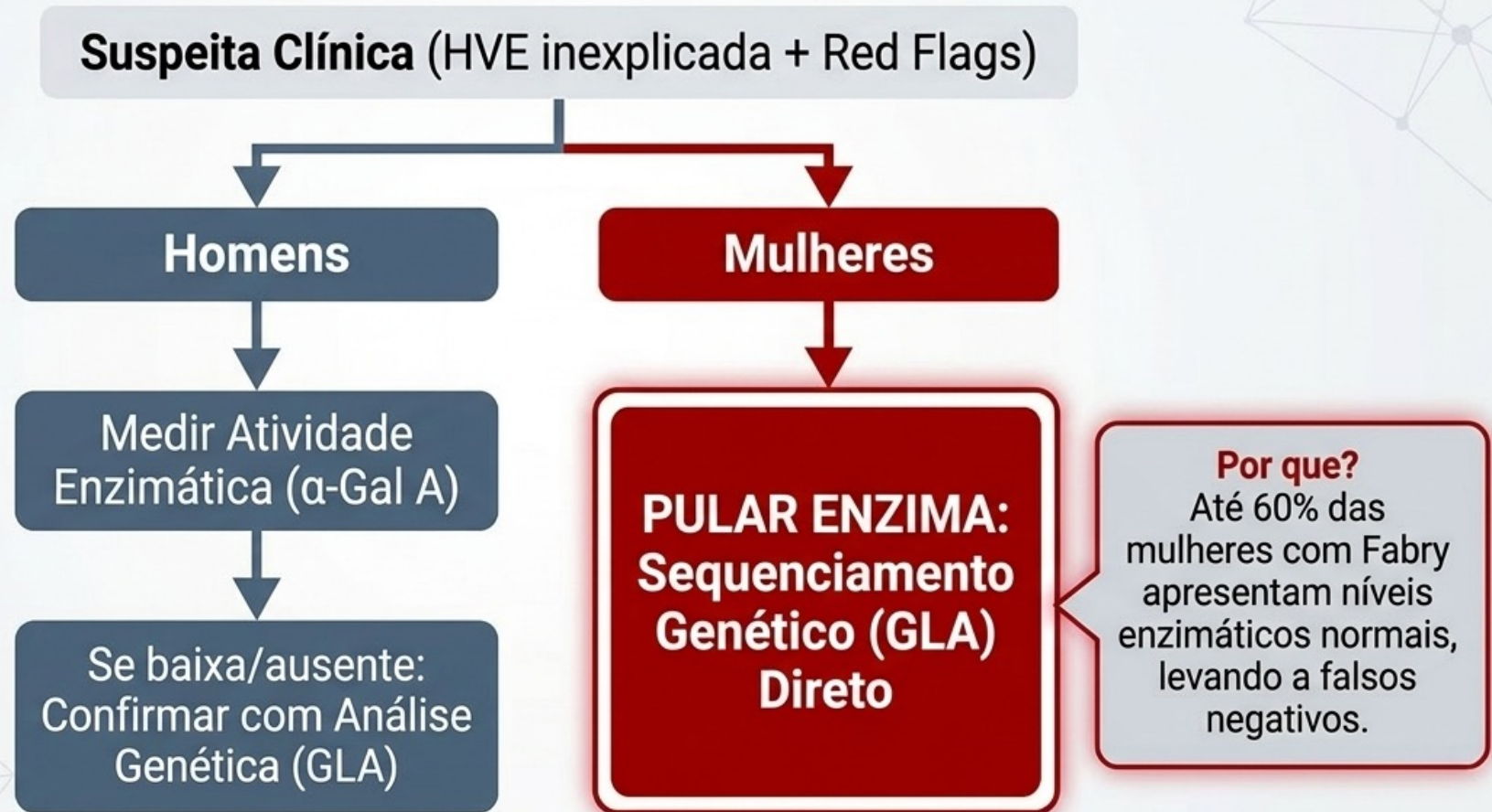
T1 Nativo: Severamente reduzido (837-899 ms). **Assinatura clássica de acúmulo.**

Fibrose: Tênuo realce tardio (LGE) mesocárdico no segmento basal inferolateral. Fase intermediária.

O Diagnóstico Definitivo

Confirmação de mutação no gene GLA (Variante clássica)
Atividade enzimática severamente reduzida (< 1%).

O Caminho Diagnóstico: Uma Regra de Ouro





Identificação

Paciente do sexo feminino, 29 anos, com histórico familiar de Doença de Fabry



Exame Físico

Sem alterações significativas. Pressão arterial 110/70 mmHg, frequência cardíaca de 72 bpm. Ausência de angioqueratomas visíveis.



História Clínica

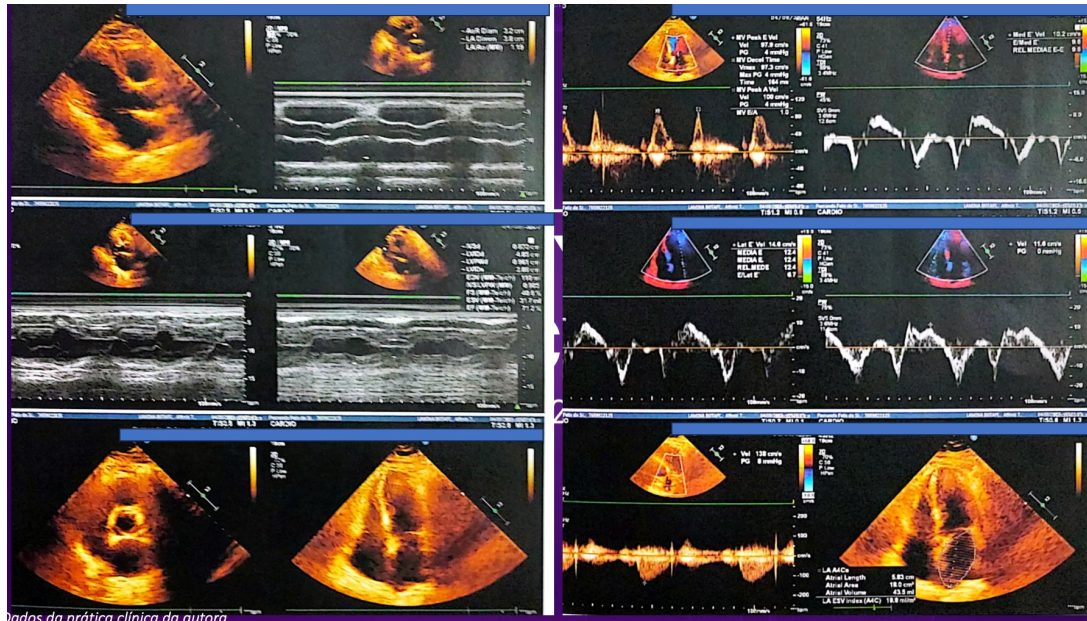
Relata episódios ocasionais de dor em extremidades (acroparestesia), intolerância ao calor e fadiga. Nega sintomas cardiovasculares específicos.



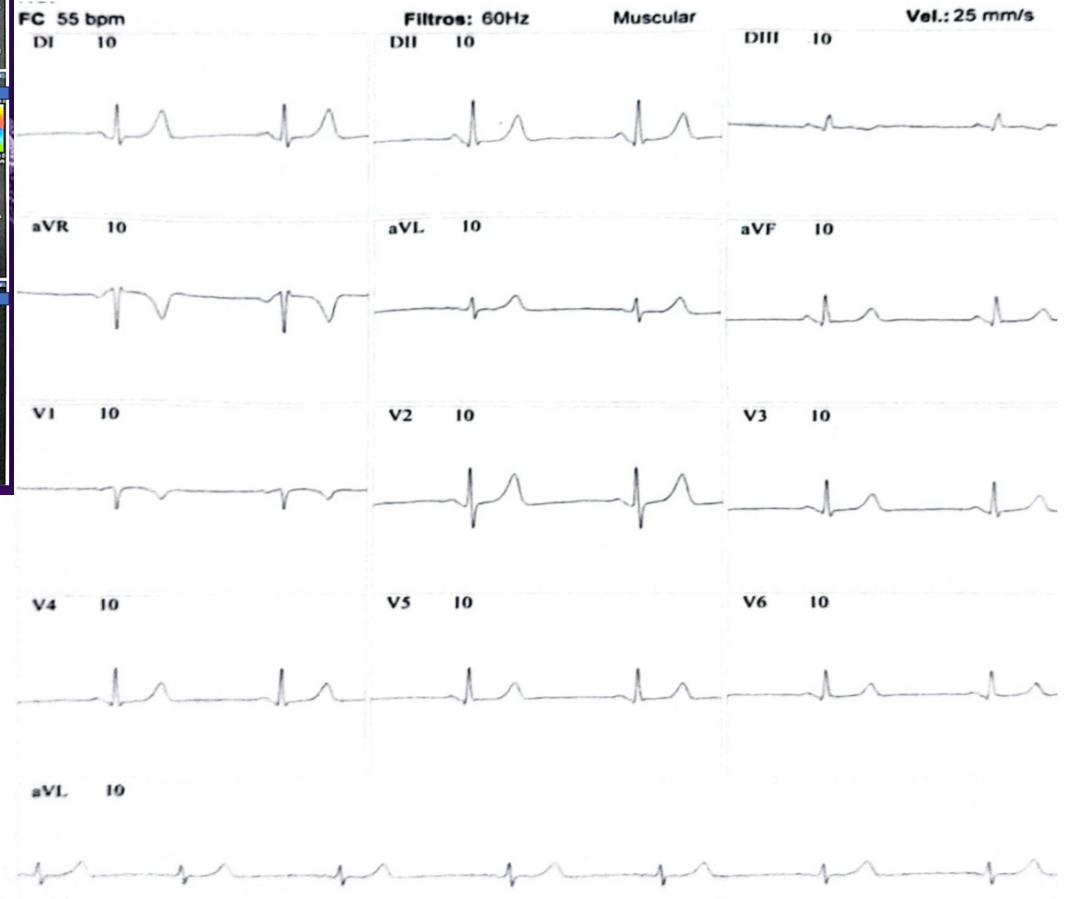
Investigação Genética

Teste genético positivo para mutação no gene GLA, confirmando diagnóstico de Doença de Fabry.

O caso apresenta uma paciente jovem, heterozigota para a Doença de Fabry, com sintomas discretos e não específicos. O diagnóstico foi estabelecido pelo rastreamento familiar após o diagnóstico do irmão. Este cenário é comum em mulheres heterozigotas, que podem apresentar manifestações variáveis da doença, desde formas oligossintomáticas até quadros graves.



Dados da prática clínica da autora



Parâmetro	Resultado	Referência
Ventrículo Direito (VD)		
Fração de Ejeção (VD)	63%	50 – 78%
Volume Sistólico (VD)	63,0 ml	50 – 126 ml
Índice de Volume Diastólico Final (VD)	45,3 ml/m ²	42 – 118 ml/m ²
Índice de Volume Sistólico Final (VD)	16,5 ml/m ²	6 – 54 ml/m ²
Volume Diastólico Final (VD)	99,3 ml	66 – 214 ml
Volume Sistólico Final (VD)	36,3 ml	8 – 96 ml
Índice de Volume Sistólico (VD)	28,7 ml/m ²	32 – 68 ml/m ²
Frequência Cardíaca	59 bpm	60 – 100 bpm
Eixo Maior (VD)	7,2 cm	6,5 – 9,5 cm
Índice do Eixo Maior (VD)	3,3 cm/m ²	3,8 – 5,3 cm/m ²
Eixo Menor (VD)	3,3 cm	2,2 – 4,4 cm
Índice do Eixo Menor (VD)	1,5 cm/m ²	1,1 – 2,8 cm/m ²
Ventrículo Esquerdo (VE)		
Fração de Ejeção (VE)	70%	60 – 78%
Volume Sistólico (VE)	81,6 ml	54 – 109 ml
Índice de Volume Diastólico Final (VE)	52,9 ml/m ²	50 – 84 ml/m ²
Índice de Volume Sistólico Final (VE)	15,7 ml/m ²	12 – 30 ml/m ²
Volume Diastólico Final (VE)	116 ml	77 – 158 ml
Volume Sistólico Final (VE)	34,4 ml	18 – 55 ml
Índice de Volume Sistólico (VE)	37,2 ml/m ²	34 – 59 ml/m ²
Espessura da Parede Septal Anterior (VE)	0,9 cm	0,6 – 1,2 cm
Espessura da Parede Lateral Inferior (VE)	0,7 cm	0,6 – 1,2 cm
Dimensão Diastólica Final (VE)	4,4 cm	3,7 – 5,3 cm
Dimensão Sistólica Final (VE)	2,5 cm	1,9 – 4 cm
Encurtamento Fracional (VE)	45%	-
Aorta e Artéria Pulmonar		
Diâmetro da Aorta	2,6 cm	2 – 3,5 cm
Aorta Ascendente	2,9 cm	2 – 3,5 cm
Dimensão Proximal da Artéria Pulmonar	1,9 cm	-
Diâmetro Principal da Artéria Pulmonar	2,4 cm	-
Fluxo Qp/Qs	0,85	-

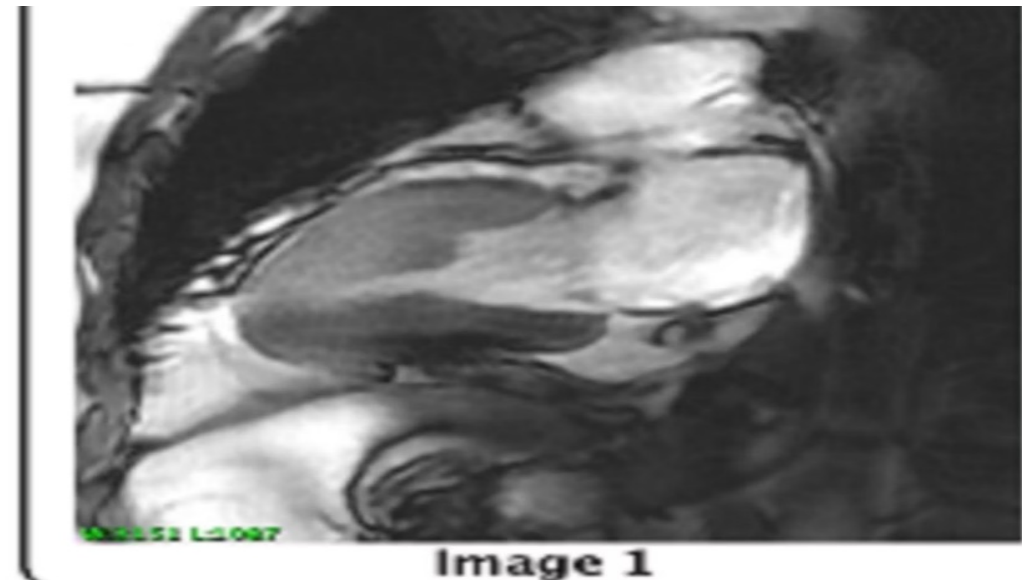


Image 1

Dados da prática clínica da autora

Morfologia e Função

- Dimensões cavitárias normais
- Função sistólica biventricular preservada (FEVE 70%)
- Ausência de hipertrofia ventricular
- Massa ventricular estimada normal (100g)

Caracterização Tecidual

- T1 nativo discretamente reduzido (985-1005ms)
- Ausência de realce tardio
- Perfusão miocárdica sem alterações
- Relação E/A preservada

A ressonância magnética cardíaca revela dimensões normais das câmaras cardíacas, com função sistólica biventricular preservada. O achado mais significativo é a discreta redução do T1 nativo (985-1005ms em campo de 3T, valor de referência 1070±55ms), que pode representar manifestação precoce relacionada à mutação genética, precedendo alterações estruturais como hipertrofia ventricular.



HotMail gratuito Windows Editora Trasso ::Coordenação de... Prefeitura do Rio Bafana Ciência »... Todos os favoritos

LME FÁCIL - Seleção de protocolo

Escolha a enfermidade do Paciente *

Doença de Fabry x

Escolha o formulário

RJ - Rio de Janeiro x

Continuar

'Outras enfermidades' foi removida da lista. Se a enfermidade desejada não estiver disponível, por favor, entre em contato conosco através do formulário 'Fale Conosco'. [Clique aqui.](#)

HotMail gratuito Windows Editora Trasso ::Coordenação de... Prefeitura do Rio Bafana Ciência »... Todos os favoritos

LME FÁCIL - Doença de Fabry-RJ

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

ESQUEMA TERAPÊUTICO/MEDICAMENTOS

Medicamento 1

Medicamento *

Replagal/ Alfagalsidase 1 mg/mL solução injetável (frasco-ampola com 3,5 mg)

Informe a quantidade por mês

1º mês *	2º mês *	3º mês *
4º mês *	5º mês *	6º mês *

Via da administração / Posologia / Duração do tratamento * 0/500

app.lmefacil.com.br/formulario/2813;enfermidade=120

HotMail gratuito Windows Editora Trasso ::Coordenação de... Prefeitura do Rio Bafana Ciência »... Todos os favoritos

LME FÁCIL - Doença de Fabry-RJ

IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO

Nome do estabelecimento de saúde solicitante

9446532 - CHN COMPLEXO HOSPITALAR DE NITEROI P... x

Informe o CRM que deseja utilizar na prescrição

RJ

Continuar

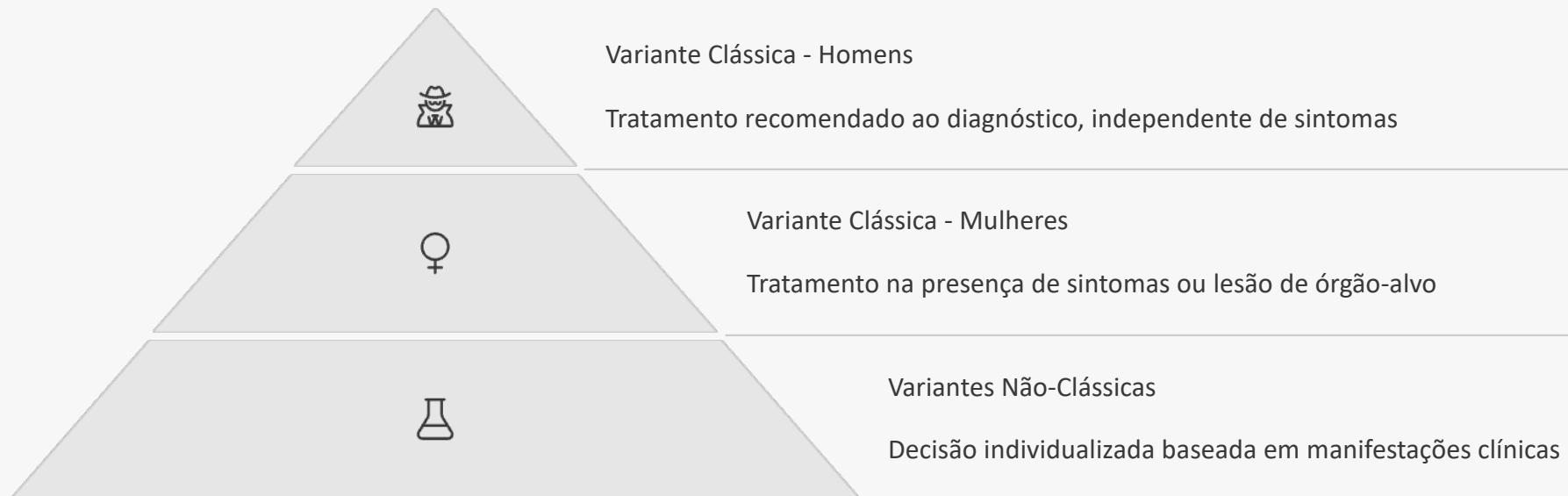
2 IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

3 ESQUEMA TERAPÊUTICO/MEDICAMENTOS

4 INFORMAÇÕES SOBRE PATOLOGIA

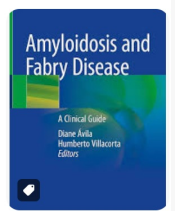
5 ATESTADO DE CAPACIDADE

Critérios para Início de Tratamento Específico

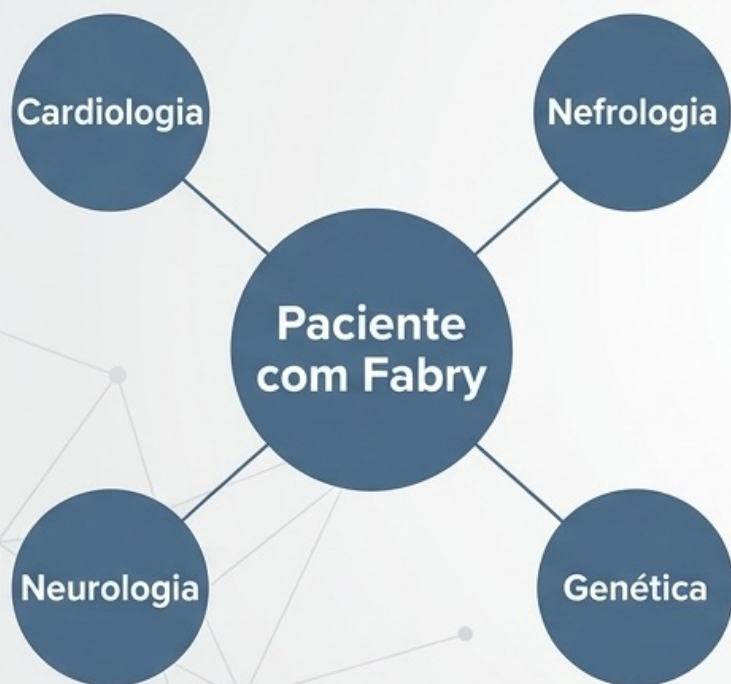


As recomendações para início de terapia específica variam de acordo com o sexo do paciente e o tipo de variante genética. A indicação de tratamento é clara para homens com a forma clássica da doença, enquanto para mulheres heterozigóticas e pacientes com variantes não clássicas, a decisão deve ser individualizada, considerando sintomas, evolução clínica e evidências de lesão em órgãos-alvo.

A detecção de alterações cardíacas, como hipertrofia ventricular sem fibrose significativa, representa uma indicação classe I para início de tratamento, independentemente do sexo ou variante genética.



O Ecossistema de Tratamento e Gestão



Terapia Específica

Terapia de Reposição Enzimática (TRE) ex:
Alfagalsidase via SUS, altera curso natural se precoce.

Terapia com Chaperonas (mutações específicas).

Terapia de Suporte Cardíaco

Controle hipertrófico/renal com IECA/BRA, betabloqueadores e manejo de arritmias (marca-passo/CDI).

Pontos-Chave: Transformando a Prática Clínica

1

Caçe o Mosaico, Não Apenas a Hipertrofia

A HVE concêntrica é a ponta do iceberg. Investigue ativamente angioqueratomas, dor neuropática e doença renal incipiente.

2

A RMC é o Diferenciador Fundamental

A combinação de T1 Nativo reduzido com LGE inferolateral basal é uma assinatura que precede a insuficiência cardíaca terminal.

3

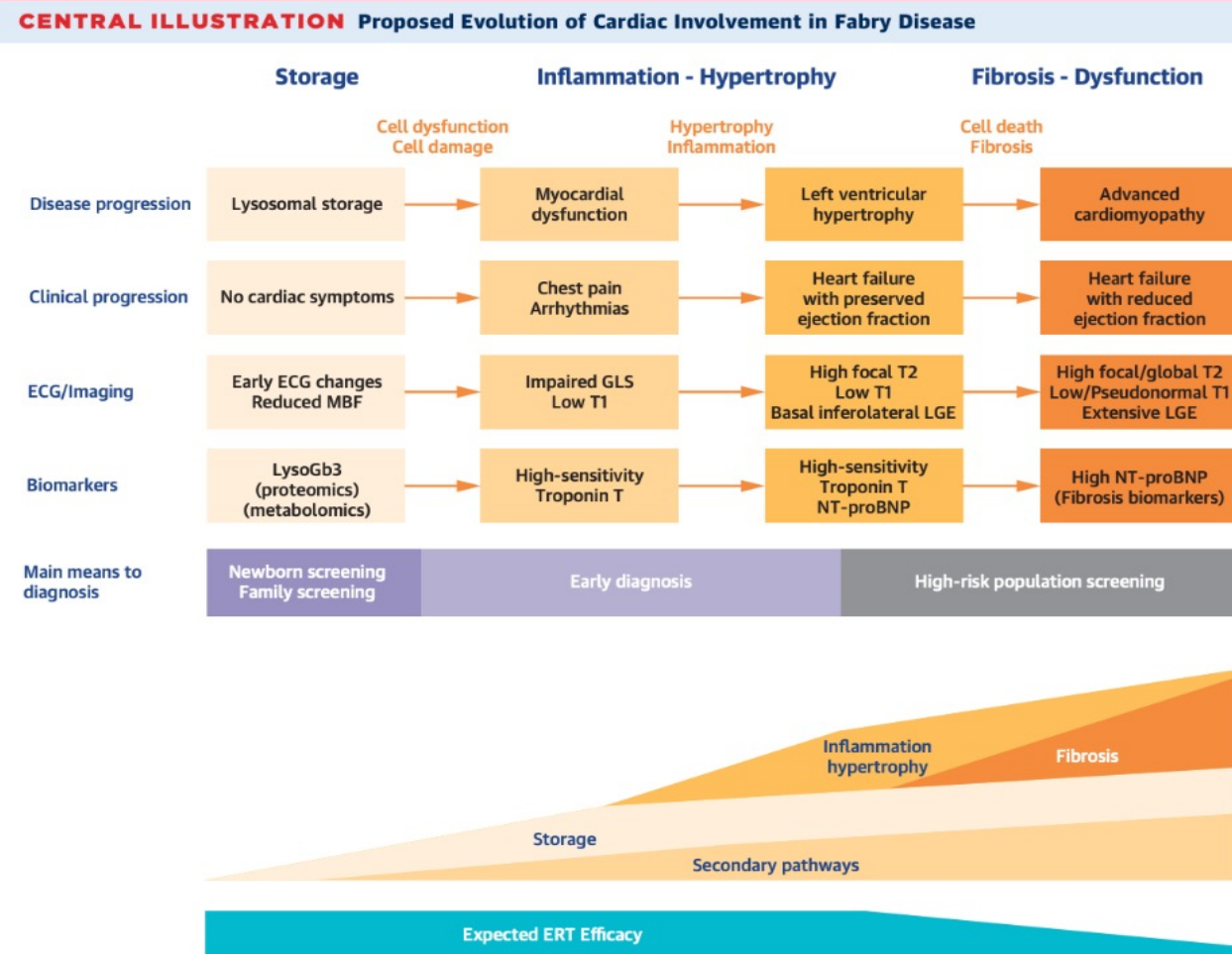
Cuidado Redobrado com Mulheres

Mulheres são pacientes, não apenas portadoras. O diagnóstico feminino exige sequenciamento genético direto (GLA).

Prognóstico e Qualidade de V

O prognóstico da Doença de Fabry melhorou significativamente nas últimas décadas com o advento das terapias específicas. O diagnóstico precoce e o início oportuno do tratamento podem prevenir ou retardar as complicações em órgãos-alvo, incluindo o envolvimento cardíaco.

A qualidade de vida dos pacientes com Doença de Fabry é frequentemente comprometida por dor neuropática crônica, fadiga, depressão e ansiedade relacionadas às limitações impostas pela doença. A abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, nefrologistas, neurologistas, geneticistas e psicólogos, é fundamental para otimizar o manejo clínico e o suporte psicossocial desses pacientes.



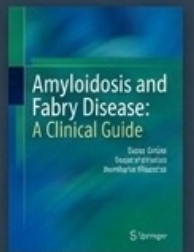
Pieroni, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):922-36.

Proposed stages of Fabry disease (FD) cardiac involvement evolution along with clinical progression, imaging, biomarkers, main means to diagnosis, and in relation to expected treatment efficacy. ECG = electrocardiography; ERT = enzyme replacement therapy; GLS = global longitudinal strain; LGE = late gadolinium enhancement; lyso-Gb3 = globotriaosylsphingosine; MBF = myocardial blood flow; NT-proBNP = NT-pro-brain natriuretic peptide.

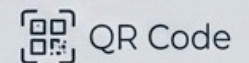
Adaptado de Pieroni M et al., JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 23;77(7):922-936.

“O diagnóstico precoce altera a curva de sobrevivência. O coração em risco exige nossa visão sistêmica.”

Referência de aprofundamento: Amyloidosis and Fabry Disease: A Clinical Guide (Editores: Diane Ávila, Humberto Villacorta)



Dra. Diane Ávila | Agradecimentos aos **moderadores** Dra. Adenvalva Beck e Dr. Alex Felix



DDSD