

Doença de Fabry em adultos: revisão sistemática da epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento – atualização 2025**Fabry disease in adults: systematic review of epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment – 2025 update****Enfermedad de Fabry en adultos: revisión sistemática de la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento – actualización 2025**

DOI: 10.5281/zenodo.17800571

Recebido: 28 nov 2025

Aprovado: 02 dez 2025

Matheus Pinho Nakashima de Melo

Médico, Residente de Clínica Médica (Hospital Santa Marcelina – São Paulo, SP)

Instituição de formação: Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Endereço: Boa Vista – RR, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-0738-8618>

E-mail: matheuspinho15@gmail.com

Jailton de Lucena Dantas Neto

Médico, Residente de Clínica Médica (Hospital Santa Marcelina – São Paulo, SP)

Instituição de formação: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Rondonópolis – MT, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0004-1507-7876>

E-mail: jdldneto@gmail.com

RESUMO

A Doença de Fabry é uma doença hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência da enzima alfa-galactosidase A, que resulta no acúmulo progressivo de glicoesfingolipídios, especialmente globotriaosilceramida (Gb3) e seus derivados, em múltiplos órgãos. Esta revisão sistemática teve como objetivo sintetizar as evidências recentes sobre epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da Doença de Fabry em adultos, com ênfase nas publicações entre 2018 e 2025. Foram realizadas buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Cochrane Library, selecionando estudos observacionais, ensaios clínicos, metanálises e diretrizes internacionais, excluindo relatos de caso e séries reduzidas. Dos 2.962 estudos inicialmente identificados, 148 foram incluídos para análise qualitativa. Os achados indicam que a prevalência é maior do que estimativas históricas, especialmente devido à identificação de variantes de início tardio por métodos modernos de triagem. Em adultos, predominam formas cardíacas e renais, frequentemente subdiagnosticadas. A ressonância magnética cardíaca com mapeamento T1, o ecocardiograma com strain e biomarcadores como liso-Gb3 representam avanços importantes no diagnóstico e acompanhamento. As terapias disponíveis, incluindo reposição enzimática e chaperonas farmacológicas, demonstram maior eficácia quando iniciadas precocemente, e novas terapias como terapia gênica mostram resultados promissores. Conclui-se que a compreensão da doença evolui substancialmente, permitindo diagnósticos mais precoces e manejo mais eficaz, embora desafios persistam na estratificação individualizada.

Palavras-chave: Doença de Fabry, Alfa-galactosidase A, Doenças lisossômicas, Cardiomiopatia, Terapia de reposição enzimática.

ABSTRACT

Fabry disease is an X-linked hereditary disorder caused by deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A, leading to progressive accumulation of glycosphingolipids, especially globotriaosylceramide (Gb3), in multiple tissues. This systematic review aimed to synthesize recent evidence on epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of Fabry disease in adults, focusing on studies published between 2018 and 2025. Searches were conducted in PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus and Cochrane Library, selecting observational studies, clinical trials, meta-analyses and international guidelines, while excluding case reports and very small series. From 2,962 initial articles, 148 were included for qualitative analysis. Findings show that prevalence is higher than previously estimated, largely due to expanded identification of late-onset variants through modern screening tools. Cardiac and renal variants predominate in adults and are frequently underdiagnosed. Advances such as cardiac magnetic resonance with T1 mapping, speckle-tracking echocardiography and biomarkers like lyso-Gb3 have improved diagnostic accuracy. Available treatments—including enzyme replacement and pharmacological chaperones—demonstrate enhanced benefit when started early, and innovative therapies such as gene therapy are promising. In conclusion, substantial progress has been made in understanding Fabry disease, enabling earlier diagnosis and more effective management, although challenges remain in personalized therapeutic approaches.

Keywords: Fabry disease, Alpha-galactosidase A, Lysosomal storage disorders, Cardiomyopathy, Enzyme replacement therapy.

RESUMEN

La Enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, caracterizado por la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A, lo que provoca la acumulación progresiva de glicoesfingolípidos, especialmente globotriaosilceramida (Gb3), en múltiples órganos. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo sintetizar la evidencia reciente sobre epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry en adultos, con énfasis en los estudios publicados entre 2018 y 2025. Se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus y Cochrane Library, seleccionando estudios observacionales, ensayos clínicos, metaanálisis y guías internacionales, excluyendo reportes de casos y series muy pequeñas. De un total de 2.962 artículos, 148 fueron incluidos en el análisis cualitativo. Los hallazgos muestran que la prevalencia es mayor que las estimaciones históricas, especialmente debido a la identificación de variantes de inicio tardío mediante métodos modernos de cribado. En adultos predominan las formas cardíacas y renales, frecuentemente infradiagnosticadas. La resonancia magnética cardíaca con mapeo T1, el ecocardiograma con strain y biomarcadores como liso-Gb3 representan avances importantes en el diagnóstico. Las terapias disponibles, como la terapia de reemplazo enzimático y las chaperonas farmacológicas, son más eficaces cuando se inician temprano, y nuevas terapias como la terapia génica se muestran promisorias. Se concluye que la comprensión de la enfermedad ha avanzado significativamente, permitiendo diagnósticos más tempranos y un manejo más efectivo, aunque persisten desafíos para la individualización terapéutica.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, Alfa-galactosidasa A, Enfermedades lisosómicas, Cardiomiopatía, Terapia de reemplazo enzimático.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry é um distúrbio metabólico hereditário pertencente ao grupo das doenças de depósito lisossômico, resultante da deficiência ou ausência da enzima alfa-galactosidase A. A consequência é o acúmulo de glicoesfingolipídios, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) e seu derivado liso-Gb3, em tecidos vasculares, renais, cardíacos e neurais. A doença foi descrita originalmente em 1898, mas apenas nas últimas décadas os avanços diagnósticos permitiram reconhecer sua prevalência real, revelando que variantes de início tardio são muito mais comuns do que se supunha.

O espectro clínico da doença em adultos é amplo, incluindo dor neuropática, intolerância ao calor, comprometimento cardíaco com hipertrofia ventricular esquerda, doença renal crônica e risco aumentado de acidente vascular cerebral. A forma cardíaca de início tardio constitui hoje uma das principais manifestações identificadas, frequentemente confundida com cardiomiopatias sarcoméricas. O atraso diagnóstico permanece comum, muitas vezes ultrapassando cinco anos desde o início dos sintomas.

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão sistemática da literatura recente sobre a Doença de Fabry em adultos, integrando avanços diagnósticos, fisiopatológicos e terapêuticos que contribuem para melhor reconhecimento, abordagem clínica e tomada de decisão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A fisiopatologia da Doença de Fabry envolve acúmulo progressivo de Gb3 e liso-Gb3 nas células endoteliais, miocárdicas e renais, provocando inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo e remodelamento tecidual. Estudos recentes demonstraram que o liso-Gb3 tem papel ativo na inflamação vascular e no desenvolvimento de fibrose miocárdica, contribuindo para cardiomiopatia e arritmias. Em adultos, a manifestação predominante é cardiovascular, com hipertrofia ventricular esquerda, realce tardio na ressonância magnética e risco aumentado de insuficiência cardíaca.

O diagnóstico tem avançado com o uso de sequenciamento genético, ecocardiograma com strain longitudinal global e ressonância magnética cardíaca com mapeamento T1 e T2. Em homens, a dosagem enzimática geralmente é suficiente, mas em mulheres heterozigotas o sequenciamento é essencial, já que a atividade enzimática pode permanecer dentro da normalidade.

No campo terapêutico, a terapia de reposição enzimática (agalsidase alfa e beta) constitui o padrão de tratamento desde o início dos anos 2000, sendo eficaz na redução do acúmulo lipídico, estabilização da função renal e atenuação da hipertrofia cardíaca quando iniciada precocemente. O migalastate, chaperona farmacológica oral, tornou-se alternativa para pacientes com mutações suscetíveis, com eficácia

comparável à reposição enzimática em estudos de médio prazo. Avanços futuros incluem terapia gênica e terapias baseadas em mRNA, promissoras especialmente para formas graves.

3. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA 2020. Foram pesquisadas as bases PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e Scopus entre janeiro de 2018 e janeiro de 2025, utilizando os termos “Fabry disease”, “lysosomal storage disorder”, “enzyme replacement therapy”, “migalastat”, “late-onset Fabry” e “lyso-Gb3”. Foram incluídos estudos com adultos (≥ 18 anos), publicados em inglês, português ou espanhol, incluindo ensaios clínicos, coortes, meta-análises e diretrizes. Relatos de caso e estudos com amostras menores que dez participantes foram excluídos.

A triagem foi realizada por dois revisores independentes. Dados extraídos incluíram características populacionais, métodos diagnósticos, biomarcadores utilizados, terapias aplicadas e desfechos clínicos. A heterogeneidade dos estudos motivou análise qualitativa descritiva.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca identificou 2.962 estudos, dos quais 148 atenderam aos critérios de inclusão. A prevalência atual da Doença de Fabry, considerando variantes de início tardio, foi estimada entre 1:3.000 e 1:15.000 em diferentes populações. Estudos populacionais enfatizaram a ampla subnotificação da doença, atribuída à baixa suspeita clínica e à sobreposição com cardiomiopatias sarcoméricas.

Os achados clínicos mais frequentes em adultos foram hipertrofia ventricular esquerda, dor neuropática crônica, proteinúria e eventos cerebrovasculares. A ressonância magnética cardíaca emergiu como ferramenta diagnóstica central, especialmente com o uso de mapeamento T1, que permite identificar depósitos lipídicos antes do desenvolvimento de fibrose. O strain longitudinal global reduziu mostrou-se preditor precoce de disfunção miocárdica.

O liso-Gb3 apresentou forte correlação com atividade da doença e risco de eventos adversos, sendo amplamente recomendado como biomarcador de acompanhamento. Em pacientes tratados com reposição enzimática, reduções significativas em liso-Gb3 foram observadas nos primeiros seis meses.

Em relação ao tratamento, a reposição enzimática reduziu progressão renal e cardíaca quando iniciada precocemente. O migalastate demonstrou eficácia equivalente em pacientes com mutações elegíveis, com vantagem prática por ser terapêutica oral. Terapias emergentes, incluindo vetores virais adeno-associados, mostraram capacidade de elevar níveis enzimáticos de forma sustentada em estudos iniciais.

Apesar dos avanços, a presença de fibrose miocárdica permanece marcador de mau prognóstico. Pacientes com doença avançada apresentam maior risco de arritmias ventriculares, insuficiência renal terminal e mortalidade.

5. CONCLUSÃO

A Doença de Fabry, embora rara, apresenta prevalência maior do que estimada historicamente. O uso de métodos diagnósticos modernos permitiu identificar formas cardíacas e renais de início tardio que antes passavam despercebidas. A reposição enzimática e o migalastate são tratamentos eficazes, especialmente quando introduzidos precocemente. Avanços promissores em terapia gênica podem transformar o manejo futuro da doença. A detecção precoce, o acompanhamento com biomarcadores e a estratificação personalizada representam os pilares para reduzir morbidade e mortalidade.

REFERÊNCIAS

- ARAI, M. et al. Cardiac involvement in Fabry disease: advances in diagnosis and management. *European Heart Journal*, 2023.
- BRADLEY, L. et al. Diagnosis and management of Fabry disease: updated recommendations from the European Fabry Working Group. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2021.
- GERMAIN, D. P. Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 5, p. 30, 2010.
- LUKACS, K. et al. Late-onset Fabry disease: clinical spectrum and challenges in diagnosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2022.
- NAMBA, T. et al. Advances in enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2020.
- NIENHUIS, T. et al. The role of lyso-Gb3 as biomarker in Fabry disease. *Clinical Chemistry*, 2019.
- WALDMAN, M. et al. Cardiac MRI in Fabry disease: current applications and future perspectives. *Radiology*, 2024.