

Manifestações neurológicas e os aspectos gerais da doença de Anderson-Fabry

Neurological manifestations and general aspects of Anderson-Fabry

Manifestaciones neurológicas y aspectos generales de Anderson-Fabry

Kallyto Amorim Costa¹, João Victor Aguiar Clementino¹, André Luis Silva Nunes¹, Marcos Vinícios Ferreira dos Santos¹, Gizele Alves Silva¹, Christovam Abdalla Neto¹, Leonardo Miranda dos Santos¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar as manifestações neurológicas presentes na Doença de Fabry (DF), é a atualização do tema na literatura nacional. **Revisão bibliográfica:** O efeito resultante da deposição é a inflamação generalizada e a vasculopatia, que também pode afetar o sistema nervoso central e periférico do indivíduo. A DF evolui com disfunção renal, angioqueratoma da pele, cardiomiopatia, eventos cerebrovasculares e distúrbios neurológicos. As manifestações neurológicas da DF são resumidas com ênfase na vasculopatia cerebral, disfunção do nervo coclear, sintomas psiquiátricos e cognitivos, disfunção autonômica e neuropatia periférica. A terapia de reposição enzimática proporciona efeitos mais proeminentes quando administrada no início da vida, o que torna essencial o diagnóstico da DF o mais rápido possível. **Considerações finais:** A DF é uma patologia rara, porém muito subdiagnosticada. Trata-se de uma doença sistêmica, sendo de extrema importância o reconhecimento das alterações neurológicas e dos demais sistemas, devendo ser reconhecidos pelos profissionais da saúde. O diagnóstico precoce e um tratamento eficaz evita as lesões de diversos órgãos, melhorando a sobrevida dos pacientes.

Palavras chaves: Alfa-galactosidase, Doença de Fabry, Manifestações neurológicas.

ABSTRACT

Objective: To identify the neurological manifestations present in Fabry Disease (FD), is to update the theme in the national literature. **Bibliographic review:** The resulting effect of deposition is generalized inflammation and vasculopathy, which can also affect the individual's central and peripheral nervous system. FD evolves with renal dysfunction, skin angiokeratoma, cardiomyopathy, cerebrovascular events and neurological disorders. The neurological manifestations of FD are summarized with emphasis on cerebral vasculopathy, cochlear nerve dysfunction, psychiatric and cognitive symptoms, autonomic dysfunction, and peripheral neuropathy. Enzyme replacement therapy provides more prominent effects when given early in life, which makes diagnosing FD as early as possible essential. **Final considerations:** FD is a rare pathology, but very underdiagnosed. It is a systemic disease, and it is extremely important to recognize neurological changes and other systems, which must be recognized by health professionals. Early diagnosis and effective treatment prevent injuries to various organs, improving patient survival.

Keywords: Alpha-galactosidase, Fabry disease, Neurological manifestations.

¹ Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR), Redenção – PA.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las manifestaciones neurológicas presentes en la Enfermedad de Fabry (EF), es actualizar el tema en la literatura nacional. **Revisión bibliográfica:** El efecto resultante del depósitos inflamación generalizada y vasculopatía, que también pueden afectar el sistema nervioso central y periférico del individuo. La EF evoluciona con disfunción renal, angioqueratoma cutáneo, miocardiopatía, eventos cerebrovasculares y trastornos neurológicos. Las manifestaciones neurológicas de la EF se resumen con énfasis en la vasculopatía cerebral, la disfunción del nervio coclear, los síntomas psiquiátricos y cognitivos, la disfunción autonómica y la neuropatía periférica. La terapia de reemplazo enzimático proporciona efectos más prominentes cuando se administra temprano en la vida, lo que hace que el diagnóstico de EF sea esencial lo antes posible. **Consideraciones finales:** La EF es una patología rara, pero muy infradiagnosticada. Es una enfermedad sistémica, y es de suma importancia reconocer alteraciones neurológicas y de otros sistemas, que deben ser reconocidas por los profesionales de la salud. El diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz previenen lesiones en diversos órganos, mejorando la supervivencia del paciente.

Palabras clave: Alfa-galactosidasa, Enfermedad de Fabry, Manifestaciones neurológicas.

INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são caracterizados por um conjunto de doenças genéticas raras, tendo como aspecto mutações patogênicas em genes que geram uma alteração e codificação em proteínas e enzimas presentes em algum mecanismo bioquímico do metabolismo, tendo como incidência pelo menos um para cada mil nascimentos (SCRIVER CR, 2001). Dentro da classificação das EIM estão as patologias lisossômicas, que são compostas por mais de 50 distúrbios hereditários, tendo como sua etiologia as deficiências de proteínas lisossomais, gerando assim, falhas e desordem em órgãos e mortes prematuras (SOUZA MV, et al., 2010).

A Doença de Fabry (DF) é uma esfingolipidose, ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência da enzima alfa galactosidase. A diminuição ou inatividade enzimática da alfa galactosidase causa acúmulo, principalmente, do substrato globotriaosilceramida (Gb3 ou GL3). Este acúmulo é fundamental para a fisiopatologia da doença, uma vez que desempenha efeitos citotóxicos, pró-inflamatórios e pró-fibróticos em diversos tecidos (SIMONCINI C, et al., 2020).

A Doença de Anderson-Fabry foi relatada de maneira quase simultânea e independente pelos médicos dermatologistas William Anderson na Inglaterra e Johannes Fabry na Alemanha no ano de 1898 (BOGGIO P, et al., 2009). É uma condição considerada rara, embora seja relativamente subdiagnosticada em razão do fenótipo heterogêneo da patologia. A incidência relatada varia de 1: 40.000 a 1:117.000 em todo o mundo. Entretanto, a carência de dados de prevalência desde que a DF foi diagnosticada em diferentes grupos étnicos e populacionais com condições cardíacas, cerebrovasculares e renais (RANIERI, M et al., 2016).

A DF é caracterizada como um traço ligado ao cromossomo X, tendo um equívoco de que o sexo feminino será potencialmente afetado devido ao padrão de herança ligado ao cromossomo X, sendo assim, muitos heterozigotos apresentarão sintomas precocemente e, logo em seguida, acometimento dos órgãos vitais. A α -galactosidase A lisossomal (EC 3.2.1.22) é codificada por um único gene, GLA, consiste em sete éxons distribuídos em 12.436 pares de bases (pb). Há extensa heterogeneidade alélica, mas nenhum locus genético (GERMAIN DP, 2010).

São várias as complicações da doença de Fabry descritas na literatura, acometendo principalmente o Sistema Nervoso Central (SNC): Acidentes isquêmicos transitórios e acidentes vasculares cerebrais, o sistema nervoso periférico: Dor e acroparestesias, sistema tegumentar: Angioqueratomas; sistema digestório: Dor abdominal crônica, hérnia hiatal e refluxo gastroesofágico, sistema cardiovascular; Hipertrofia de ventrículo esquerdo e arritmias cardíacas e o sistema renal; Falência renal (CLARKE JTR, 2007).

O tema se justifica, pois a doença de Anderson-Fabry é uma patologia rara que necessita de ser melhor estudada e elucidada pela sociedade acadêmica, a doença afeta significativamente a qualidade de vida tendo

um elevado custo aos sistemas de saúde e ao doente, sendo assim, é de extrema importância o diagnóstico e tratamento precoce aos pacientes acometidos. O objetivo desse estudo foi analisar os aspectos gerais com ênfase nos sintomas neurológicos da doença, bem como atualizar a literatura nacional sobre a patologia.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição

A Doença de Fabry (DF) é uma doença ligada ao cromossomo X, caracterizada por baixos níveis da enzima lisossomal alfa-galactosidase, que ocorre devido à mutação no gene GLA, localizado na região Xq22.1 do cromossomo X. A deficiência enzimática da alfa galactosidase resulta em um acúmulo de globotriaosilceramida (GL3), que, por sua vez, ocasiona efeitos multissistêmicos (CHAN B e ADAM DNA, 2018).

Quadro clínico geral

A Doença de Fabry apresenta efeitos variados, dado o seu caráter multissistêmico. Com o avanço dos estudos acerca da DF, o quadro fenotípico dessa enfermidade vem se tornando mais complicado (MØLLER AT e JENSEN TS, et al., 2007).

O acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3), em decorrência da deficiência da enzima alfa-galactosidase, na DF, localiza-se, especialmente, no endotélio vascular de vários órgãos como: pele, rins, coração e no sistema nervoso, desencadeando, nestes locais, uma reação inflamatória seguida de fibrose, que resulta em disfunção orgânica. A sintomatologia clássica da DF envolve acroparestesias, angioceratomas, hipoidrose, opacidades da córnea, disfunção renal, proteinúria, distúrbios cardiovasculares (cardiomiopatia e arritmia) e lesões cerebrovasculares que podem resultar em acidente vascular cerebral (TUTTOLOMONDO A, et al., 2013 e CHAN B, ADAM DNA, 2018).

Fisiopatologia

Os esfingolipídios são lipídios presentes na membrana plasmática de todas as células eucarióticas, sobretudo as células do sistema nervoso. A síntese desses lipídios ocorre inicialmente no retículo endoplasmático e terminam no complexo de Golgi nas células eucariotas. Essas moléculas são integradas à membrana plasmática e, posteriormente, sofrem endocitose e são degradadas por enzimas lisossomais (BARBOSA ACS, 2011).

Os glicosfingolipídios (GSL) são formados por moléculas de ceramida com um ou mais resíduos de açúcar, e estão presentes em áreas chamadas de microdomínios, as quais são áreas que possuem ação de moduladores da sinalização celular e mediadores da adesão celular. Os GSL são os tipos de glicídios mais abundantes na membrana celular (BOGGIO P, et al., 2009)

A fisiopatologia da DF está relacionada ao acúmulo de Gb3 em decorrência da deficiência de α -GalA, que, por sua vez, deve-se à mutação do gene GLA presente na região Xq22.1.8, no braço longo do cromossomo X. Por ser uma doença ligada ao cromossomo X, os indivíduos do sexo masculino acometidos pela DF, passarão o gene defeituoso para suas filhas. Já as mulheres heterozigotas acometidas têm metade da chance de passar o gene defeituoso a seus descendentes, seja este do sexo masculino ou feminino (MICHAUD M, et al., 2021).

O acúmulo de Gb3 ocorre, principalmente, a nível endotelial vascular, causando reação inflamatória seguida de fibrose, oclusão vascular e isquemia. Além disso, este acúmulo pode ocorrer a nível renal (glomérulo, túbulo e interstício), cardíaco, tegumentar, cerebral e a nível da córnea. É possível relacionar de forma inversamente proporcional o acúmulo de Gb3 à atividade enzimática da alfa-galactosidase, sendo assim, quanto maior a deficiência enzimática da α -GalA, maior o acúmulo de globotriaosilceramida (MICHAUD M, et al., 2020). Os pacientes que apresentam níveis de atividade enzimática da α -GalA de 3 a 30% possuem fenótipo compatível com início leve ou tardio da DF. Em contrapartida, os pacientes que possuem níveis de ação dessa enzima abaixo de 3% manifestam a forma clássica e mais grave da doença. Foram descritas mais de mil mutações, entretanto, a maioria das variações patogênicas da GLA são privadas e ocorrem em poucas famílias (MICHAUD M, et al., 2021).

Os sintomas da DF não decorrem somente do puro acúmulo de Gb3, como também das suas propriedades citotóxicas, pró-fibróticas, pró-inflamatórias e pelo aumento do estresse oxidativo (SIMONCINI C, et al., 2020). A tesaurismose na DF é responsável por alterações graves nas células, podendo provocar a sua morte. Este acúmulo de substância não degradada, no caso Gb3, é altamente intracelular, no SNC os neurônios são os mais afetados por esse acúmulo (BRASILEIRO FILHO G, 2016).

Diagnóstico

Para o correto diagnóstico da DF, é necessário atentar-se à história detalhada, ao exame físico, ao histórico familiar, aos achados clínicos, bem como aos resultados de testes genéticos e bioquímicos (VARDARLI I, et al., 2020). O diagnóstico da DF exige comprovação da deficiência enzimática de alfa-galactosidase e resultante acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3), especialmente nos lisossomos. A importância clínica de buscar o aumento nos níveis de Gb3 está pautada na identificação do quanto o paciente em questão está suscetível às complicações decorrentes da DF (SCHIFFMANN R, et al., 2016).

A identificação da deficiência enzimática da alfa-galactosidase por meio de testes enzimáticos é a forma mais eficiente de diagnosticar a DF em homens. Posterior à análise da deficiência enzimática, é realizada análise do DNA do indivíduo do sexo masculino, a fim de identificar a alteração gênica e corroborar os testes enzimáticos realizados (METHA A e HUGHES DA, 2017).

Nas mulheres, por ser uma herança ligada ao cromossomo X, pode não haver alteração enzimática, visto que, apenas um dos cromossomos X pode estar afetado pela mutação no gene GLA, podendo esta alteração ser compensada pelo cromossomo não afetado. Sendo assim, é necessária uma análise molecular do DNA das mulheres afetadas para confirmação do diagnóstico (METHA A, et al., 2010). Os diagnósticos diferenciais que incluem sintomatologia de dor e queimação nas mãos e pés incluem: urticária, eritromelalgia, porfiria aguda intermitente, distrofia simpático-reflexa, neurite periférica, deficiência de C1 esterase e causas psicológicas subjacentes (CHOWDHURY MU e HOLT PJA, 2001).

Tratamento

Um dos tratamentos utilizados na DF se fundamenta na Terapia de Reposição Enzimática (TRE), a cada duas semanas, das enzimas alfa e beta-galactosidase, por via IV, em dosagens de 0,2mg/kg e 0,1mg/kg, respectivamente. Essas enzimas não possuem capacidades farmacológicas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BURLINA A, et al., 2019).

Além da TRE, há possibilidade de tratamento da DF, em pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, pelo fármaco migalastate, por uso oral, em dias alternados e no mesmo horário, de 1 cápsula de cloridrato de migalastate, que contém 123mg de migalastate. O mecanismo de ação do migalastate é baseado na ligação seletiva e reversível a determinadas formas mutantes da α Gal-A, proporcionando estabilização no retículo endoplasmático e transporte adequado para os lisossomos. Uma vez nos lisossomos, o migalastate se dissocia do receptor, restaurando a atividade correta da enzima, o que conduz ao catabolismo de Gb3 e evita seu acúmulo intracelular. O migalastate se liga a apenas parte das formas mutantes de α Gal-A. Dessa forma, migalastate é indicado somente a pacientes com DF e com mutações suscetíveis (GALAFOLD, 2020).

No Brasil, não há protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas pelo Ministério da Saúde que orientem o tratamento da DF. O SUS oferece, somente, tratamento paliativo e sintomático para os portadores da DF (ABENSUR H, 2021). Os estudos relacionados à DF estão evoluindo constantemente. Desta forma, cabe salientar que o tratamento da DF pode sofrer alterações devido às novas atualizações e recomendação de testes acerca do seu tratamento (EL-ABASSI R, et al., 2014).

Manifestações neurológicas: Cerebrovasculares

A prevalência de doenças cerebrovasculares, como eventos de acidente vascular cerebral em pacientes com DF, é de 4-6%. Esses eventos podem ser a primeira manifestação clínica da doença e são mais observados entre as idades de 18 e 55 anos, acometendo igualmente ambos os sexos (FAZEKAS F, et al., 2013). Segundo o estudo de Mehta A e Ginsberg L (2005), pacientes com DF possuem um risco 20 vezes maior de desenvolver um acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório se comparado com a população em geral.

Os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e ataques isquêmicos transitórios são os tipos mais prevalentes de eventos cerebrovasculares na DF, casos de hemorragias intracerebrais, hemorragia, micro-hemorragias, trombose venosa cerebral, e dissecação da carótida cervical também foram relatados (SAWADA J, et al., 2021). Meningite asséptica pode ocorrer concomitantemente em pacientes que tiveram complicações cerebrovasculares (MAIA FMO, et al., 2017).

No Sistema Nervoso Central (SNC), o envolvimento vascular foi bem documentado no sistema vertebrobasilar e na circulação carotídea, mas acredita-se que seja mais comum na circulação vertebrobasilar ou posterior (SCHIFFMANN R e MOORE DF, 2006). A razão para a distribuição, principalmente, vertebrobasilar não é clara. A ocorrência repetida de eventos cerebrovasculares no território vértbro-basilar pode levar inicialmente ao diagnóstico de esclerose múltipla. No entanto, características associadas observadas com DF, como angioqueratoma (lesões de pele telangiectásicas), opacidade corneana e lenticular, e a presença de acroparestesia e possivelmente uma história familiar positiva (consistente com herança ligada ao X), oferecem pistas para o diagnóstico correto (KOLODNY E, et al., 2015).

Como resultado dessas alterações cerebrovasculares, muitos déficits neurológicos podem ocorrer em um paciente com doença de Fabry. Essas manifestações vasculares têm como sintomatologia: hemiparesia, vertigens/tonturas, diplopia, disartria, nistagmo, náuseas/vômitos, cefaleias, hemiataxia e dismetria, ataxia da marcha cerebelar e hemorragia cerebral. O comportamento psiquiátrico e a demência também foram atribuídos à vasculopatia cerebral. Descobertas recentes mostram que cerca de 2 a 4% dos pacientes com acidente vascular cerebral na população geral com idade entre 18 e 55 anos têm doença de Fabry (SCHIFFMANN R e MOORE DF, 2006).

Lesões cerebrais assintomáticas, vistas através de ressonância magnética, são frequentes principalmente na substância branca, e são um fator de risco para complicações vasculopáticas na DF. Pacientes apresentam mais comumente um achado radiológico consistente com doença de pequenos vasos, sequela de AVC sintomático ou como lesões clinicamente silenciosas encontradas incidentalmente em neuroimagem (MOORE DF, et al., 2007).

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica envolve as pequenas fibras finas, em particular as fibras A- δ mielinizadas, sendo essas responsáveis pela dor mecânica e estímulos de picada de agulha. Ocorre uma diferenciação de outras doenças associadas ao envolvimento das pequenas fibras finais (por exemplo, diabetes mellitus e amiloidose). As fibras C não mielinizadas responsáveis pela sensibilidade dolorosa ao calor são as menos afetadas na DF. Portanto, esses comprometimentos resultam em dor, sintomas sensoriais e menor tolerância ao frio (RANIERI M, et al., 2016). A acroparestesia é um achado frequente nos indivíduos com DF, é caracterizada como uma dor constante em queimação e formigamento, principalmente nos dedos dos pés e das mãos. As acroparestesias podem ser debilitantes, ocorrem em idade precoce. As queixas de dor por ser precipitadas por mudança de temperatura, exercício ou estresse e podem ser acompanhadas de febre baixa, fadiga e artralgia. Como é uma neuropatia periférica progressiva, é normal que a sensibilidade térmica esteja diminuída (MACDERMOT KD, et al., 2001).

Disfunção autonômica

Hipoidrose, produção lacrimal prejudicada, fluxo salivar diminuído podem estar presentes na sintomatologia, porém esses mecanismos não são totalmente elucidados e compreendidos. Acredita-se que ocorra um acúmulo de GL-3 nos gânglios autonômicos que causam uma disfunção nas glândulas écrinas. Sintomas gastrointestinais podem estar relacionados com as disfunções autonômicas e são a segunda manifestações clínicas mais prevalentes entre a população adulta e pediátrica com DF. Durante episódios de dor abdominal inexplicável, os pacientes também podem sofrer de flatulência pós-prandial e crises de diarreia (BROOKS JBB e FRAGOSO YD, 2016).

Disfunção de Nervo Coclear

Os dados presentes na literatura atual sobre o mecanismo fisiopatológico da cóclea na DF são limitados. A principal hipótese é que o acúmulo de GL-3 no nervo coclear pode progredir para uma hipoacusia ou

acusia, especialmente entre 2-3 kHz (BROOKS JBB e FRAGOSO YD, 2016). Os sintomas relacionados à perda auditiva incluem zumbidos que podem ser tanto unilateral quanto bilateral, tonturas, cefaleia e dificuldades de concentração. Os pacientes também referem alterações na personalidade e déficits cognitivos. Embora não seja relatada uma perda auditiva objetiva, a mesma apresenta-se como progressiva, sendo de acordo com a progressão da doença. O quadro clínico auditivo geralmente aparece somente depois da primeira década de vida, sendo poucos casos relatados de um comprometimento coclear identificado (BLANCO PP, et al., 2006).

Manifestações oftalmológicas

As manifestações oftalmológicas são relativamente comuns, acometendo diversas estruturas oculares. Geralmente não causam deficiência visual significativa ou outros sintomas oculares, mas podem ser importantes, pois algumas manifestações atuam como marcadores da doença, com implicações diagnósticas e prognósticas. Como o olho é um órgão externo, facilmente investigado com tecnologias minimamente invasivas, as anormalidades oculares também podem fornecer um meio útil de monitorar a história natural da doença e a resposta do paciente à terapia de reposição enzimática (TRE) (SODI A, et al., 2007).

As anormalidades oculares na doença de Fabry resultam da atividade deficiente da hidrolase lisossomal, α -galactosidase A. Essa deficiência leva a uma deposição progressiva de glicoesfingolípídeos em algumas estruturas oculares. As manifestações oculares mais específicas da doença de Fabry são: Anormalidades vasculares conjuntivais, opacidades da córnea (córnea verticillata), opacidades da lente, anormalidades vasculares retinianas. Algumas outras características oftalmológicas foram descritas de forma anedótica em associação com a doença de Fabry, mas uma possível correlação entre essas características e o comprometimento metabólico não é clara (GERMAIN DP, 2010).

Manifestações psiquiátricas

As dificuldades psicológicas são comuns na doença de Fabry, em depressão particular, com 46% dos pacientes relatados a terem depressão clinicamente significativa (COLE AL, et al., 2007). Significativamente, a diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde também foi relatada na doença de Fabry, em comparação com a população geral e pacientes com outras doenças crônicas, incluindo outras doenças do distúrbio de armazenamento somal (BOLSOVER FE, et al., 2014).

O estudo de Cole AL, et al. (2007) relatou uma associação entre a depressão e a DF, tendo como fator adjacente a dor crônica presente. Foram encontrados 4 fatores de risco de depressão em pacientes com DF.

Dois desses eram fatores relacionados à depressão na população em geral. Os outros dois estavam relacionados diretamente com a doença dos pacientes. Possuir uma doença crônica, síndromes álgicas persistentes, hiperidrose e/ou anidrose interferem significativamente na vida do doente, sendo fatores preexistentes para o desenvolvimento de depressão. De acordo com o estudo de Mroczek M, et al. (2022) apenas alguns casos de psicose foram associados com a doença de Fabry, sendo o seu estudo baseado em relatos de casos, não estando totalmente elucidado.

A dor recorrente e a intolerância ao exercício, que limitam a atividade dos pacientes sintomáticos com DF a um estilo de vida sedentário. Com o aumento da incapacidade e a consciência do encurtamento do tempo de vida em geral (e dos parentes mais velhos com a doença), o desconforto gastrointestinal e os efeitos desfigurantes dos angioqueratomas, os pacientes correm o risco de depressão crônica, bem como ao desenvolvimento de morbimortalidade (ROY D, 2017).

Alguns pacientes tornam-se mal-humorados, retraídos e fatalistas, acreditando que há pouco que a ciência médica possa fazer para ajudar. Alcoolismo e suicídio foram relatados entre pacientes com DF. A dor neuropática pode levar à dependência de narcóticos. No final da doença, a demência leve pode aparecer secundária à leucomalácia difusa, AVCs múltiplos ou possivelmente ao armazenamento de lipídios nos neurônios do hipocampo e do lobo frontal. Em resumo, as manifestações neurológicas servem como importante causa de morbidade entre os pacientes com DF (ALI N, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Anderson-Fabry é considerada uma patologia subdiagnosticada, sendo seu diagnóstico e identificação um grande desafio, pois os fenótipos heterogeneos estão presentes tanto no sexo masculino quanto no feminino. As manifestações neurológicas como a dor neuropática, alterações cerebrovasculares (AVC), disfunções autonômicas e alterações nos nervos cocleares e audiovestibular devem ser identificados por um neurologista o mais precoce possível, tanto pela clínica quanto por exames complementares (Tomografia computadorizada e ressonância magnética) e identificar os diagnósticos diferenciais. O tratamento deve ser iniciado antes que ocorra dano tecidual irreversível devido à natureza multiorgânica da doença, o manejo de pacientes com doença de Fabry requer uma abordagem multidisciplinar e contínua, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do doente e evitar custos elevados ao sistema público de saúde.

REFERÊNCIAS

1. ABENSUR H. Doença de Fabry: pacientes em risco no Brasil. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2021; 43: 5-6.
2. ALI N, et al. Treatment of depression in adults with Fabry disease. *JIMD Reports*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2017; 38: 13-21.
3. BARBOSA ACS. Abordagens Terapêuticas em Doenças Hereditárias do Metabolismo dos Esfingolípidos. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa (Portugal). 2011.
4. BLANCO PP et al. Manifestaciones otológicas en la enfermedad de Fabry-Anderson. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 2006; 57(2): 115-117.
5. BRASILEIRO FILHO. *Patologia Geral*. 9ª edição. Editora Guanabara. Koogan S.A., Rio de Janeiro, 2016.
6. BROOKS JBB e FRAGOSO YD. Neurological manifestations in Fabry disease. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 2016; 3: 228-231.
7. BOGGIO P, et al. Doença de Fabry. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2009; 84: 367-376.
8. BOLSOVER FE, et al. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 2014; 37(2): 177-187.
9. BURLINA A, et al. The central nervous system involvement in Fabry disease: a review. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 2019; 4.
10. CHAN B, ADAM DNA. Review of Fabry Disease. *Skin therapy letter*, 2018; 23(2): 4-6.
11. CHOWDHURY MU e HOLT PJA. Pain in Anderson-Fabry's disease. *The Lancet*, 2001; 357(9259): 887.
12. CLARKE JTR. Narrative review: Fabry disease. *Annals of internal medicine*, 2007; 146(6): 425-433.
13. COLE AL, et al. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed
14. problem. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 2007; 30(6): 943-951.
15. EL-ABASSI R, et al. Fabry's disease. *Journal of the neurological sciences*, 2014; 344(1-2): 5-19.
16. FAZEKAS F, et al. MRI in acute cerebral ischemia of the young: the Stroke in Young FabryPatients (sifap1) Study. *Neurology*, 2013; 81(22): 1914-1921.
17. GERMAIN DP. Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 2010; 5(1): 1-49.
18. KOLODNY E, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke*, 2015; 46(1): 302-313.
19. MACDERMOT KD, et al. Doença de Anderson-Fabry: manifestações clínicas e impacto da doença em uma coorte de 98 homens hemizigóticos. *J Med Genet*, 2001; 38: 750-760.
20. MAIA FMO, et al. Perfil epidemiológico de eventos vasculares cerebrais em pacientes jovens internados em 4 unidades de AVC do Hospital Geral de Fortaleza com ênfase em doença de Fabry. *Pesquisa Unit*, 2017.
21. MEHTA A e GINSBERG L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta paediatrica*, 2005; 94: 24-27.

22. MICHAUD M, et al. Maladie de Fabry: quand y penser?. *La Revue de Médecine Interne*, 2021; 42(2): 110-119.
23. MICHAUD M, et al. When and how to diagnose Fabry disease in clinical practice. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2020; 360(6): 641-649.
24. MØLLER AT e JENSEN TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2007; 3(2): 95-106.
25. MOORE DF, et al. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *Journal of the neurological sciences*, 2007; 257(1-2): 258-263.
26. MROCZEK M, et al. Neuropsychiatric Symptoms and Their Association With Sex, Age, and Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 2022; 13.
27. MULTICARE PHARMACEUTICAS LTDA. GALAFOLD. Bula profissional. 2020.
28. RANIERI M, et al. Fabry disease: recognition, diagnosis, and treatment of neurological features. *Current treatment options in neurology*, 2016; 18(7): 1-18.
29. ROY D. Neuropsychiatric and behavioural manifestation in a rare lysosomal storage disorder (Fabry's Disease): A case study. *European Psychiatry*, 2017; 41(S1): s504-s503.
30. SAWADA J, et al. Characteristics of neurological symptoms in adult Japanese patients with Fabry disease. *Internal Medicine*, 2021; 6420-20.
31. SCHIFFMANN R, et al. Is it Fabry disease?. *Genetics in Medicine*, 2016; 18(12): 1181-1185.
32. SCHIFFMANN R, MOORE, DF. Neurological manifestations of Fabry disease. *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*, 2006.
33. SCRIVER CR. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, 2001.
34. SIMONCINI C, et al. Oxidative stress biomarkers in Fabry disease: is there a room for them?. *Journal of Neurology*, 2020; 267(12): 3741-3752.
35. SODI A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *British Journal of Ophthalmology*, 2007; 91: 210-214.
36. SOUZA MV, et al. High cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage disorders. *Cien Saude Colet*, 2010; 15(Suppl 3): 3443-3454.
37. TUTTOLOMONDO A, et al. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. *Current Pharmaceutical Design*, 2013; 19(33): 5974-5996.
38. VARDARLI I, et al. Diagnosis and screening of patients with Fabry disease. *Therapeutics and clinical risk management*, v. 16, p. 551, 2020.