





## Recomendações para o diagnóstico e manejo de pacientes pediátricos com doença de Fabry: documento do comitê de doenças raras da Sociedade Brasileira de Nefrologia (Comdora-SBN)

Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (Comdora-SBN)

### Autores

Maria Helena Vaisbich<sup>1</sup>   
 Luís Gustavo Modelli de Andrade<sup>2</sup>   
 Cassiano Augusto Braga Silva<sup>3</sup>   
 Fellype de Carvalho Barreto<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Clínica de Nefrologia Senhor do Bonfim, Feira de Santana, BA, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### RESUMO

A doença de Fabry (DF) é uma doença genética, com herança ligada ao cromossomo X, devido a variantes no gene GLA que codifica a enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GAL). O propósito do presente estudo foi criar um consenso objetivando padronizar as recomendações em relação ao acometimento renal da DF com orientações sobre o diagnóstico, rastreamento, e tratamento de pacientes pediátricos. Esse consenso é uma iniciativa do Comitê de Doenças Raras (Comdora) da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Foram considerados para esta revisão estudos clínicos controlados randomizados e estudos com dados de vida real somados à experiência dos autores. O resultado desse consenso foi auxiliar no gerenciamento das expectativas de pacientes e médicos quanto aos resultados do tratamento. Assim, este documento de consenso recomenda a investigação dos familiares pediátricos de um caso índice, assim como de casos com clínica sugestiva. A partir do diagnóstico, avaliar todos os possíveis acometimentos da DF e graduar através de escalas. A partir de uma revisão extensa da literatura incluindo protocolos pediátricos e avaliando particularmente os casos pediátricos de estudos gerais, pode-se concluir que os benefícios do tratamento precoce são grandes, principalmente quanto aos parâmetros de dor neuropática e do acometimento renal, e suplantam os possíveis adversos que foram sobretudo manifestados por reações infusionais.

**Descritores:** Doença de Fabry; Consenso; Doenças Raras.

### ABSTRACT

Fabry disease (FD) is a genetic disease, with X-chromosome linked inheritance, due to variants in the GLA gene that encodes the  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GAL) enzyme. The purpose of the present study was to create a consensus aiming to standardize the recommendations regarding the renal involvement of FD with guidelines on the diagnosis, screening, and treatment of pediatric patients. This consensus is an initiative of the Rare Diseases Committee (Comdora) of the Brazilian Society of Nephrology (SBN). Randomized controlled clinical studies and studies with real-life data added to the authors' experience were considered for this review. The result of this consensus was to help manage patient and physician expectations regarding treatment outcomes. Thus, this consensus document recommends the investigation of the pediatric family members of an index case, as well as cases with suggestive clinical signs. From the diagnosis, assess all possible FD impairments and grade through scales. From an extensive review of the literature including pediatric protocols and particularly evaluating pediatric cases from general studies, it can be concluded that the benefits of early treatment are great, especially in terms of neuropathic pain and renal impairment parameters and outweigh the possible adverse effects that were mainly manifested by infusion reactions.

**Keywords:** Fabry Disease; Consensus; Rare Diseases.

Data de submissão: 04/09/2021.

Data de aprovação: 04/01/2022.

Data de publicação: 25/02/2022.

### Correspondência para:

Maria Helena Vaisbich.  
 E-mail: mhvaisbich@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0216>



## INTRODUÇÃO

A doença de Fabry (DF; OMIN#301500) é uma doença de depósito lisossomal, genética, ligada ao cromossomo X, causada por variantes patogênicas no gene *GLA*, responsável pela codificação da enzima  $\alpha$  galactosidase A ( $\alpha$ -GAL), envolvida no metabolismo dos glicoesfingolipídeos. A deficiência ou ausência de ação da  $\alpha$ -GAL determina acúmulo intralisossomal de globotriaosilceramida (GL3) e de seus derivados, como a sua forma deacilada, a globotriaosilceramida (lyso-GL3)<sup>1-3</sup>.

A DF é multissistêmica, porém entre os órgãos mais impactados destacam-se os rins, o coração e os sistemas nervoso central (SNC) e periférico<sup>1-4</sup>. A possibilidade de um tratamento específico com a terapia de reposição enzimática (TRE) modificou a evolução dessa doença<sup>1,2,4</sup>.

Em geral, as complicações mais graves foram inicialmente reportadas entre a 3ª e 5ª décadas da vida, e por isso a DF foi considerada uma doença do adulto<sup>1</sup>. Entretanto, com as novas informações sobre a história natural da DF, sabe-se que o processo fisiopatológico e a lesão de órgãos têm início precoce na infância e afeta meninos e meninas<sup>1-3</sup>.

Historicamente, está havendo uma mudança de paradigma em relação à DF. A estratégia era detectar pacientes com impacto clínico da doença, como pela triagem de pacientes em diálise por causa desconhecida<sup>4</sup>; porém, o objetivo está sendo ampliado para detectar pacientes mais jovens, oligo ou assintomáticos, identificados por triagem familiar, nos quais o diagnóstico e o tratamento precoces podem mitigar ou evitar as complicações da doença<sup>5</sup>. Entre os fatores responsáveis por essa mudança, estão as evidências do acometimento precoce na infância, tanto dos sintomas e sinais gerais quanto da nefropatia da DF.

A criação de um consenso de recomendações para DF na Pediatria é limitada pelo pequeno número de casos incluídos nos estudos, inclusive nos registros<sup>2,3</sup>, falta de estudos impactantes e de biomarcadores validados que reflitam a progressão “pré-sintomática” da doença. Entretanto, considerando as novas evidências, urge a criação de um documento de recomendações quanto às condutas para a DF na faixa pediátrica.

Portanto, na criação deste documento, o Comdora pretende divulgar informações sobre a DF Pediátrica e sugerir algumas condutas em relação ao diagnóstico e condução desses casos, com foco principal na Nefropatia da DF.

## OBJETIVOS DO CONSENSO BRASILEIRO PEDIÁTRICO DE DOENÇA DE FABRY (COMDORA-SBN)

Esse consenso é uma iniciativa do Comdora da SBN objetivando padronizar as recomendações em relação ao acometimento renal da DF com orientações sobre o diagnóstico e tratamento de pacientes pediátricos.

## MÉTODOS UTILIZADOS NA CONFEÇÃO DESSAS RECOMENDAÇÕES

Um painel brasileiro de especialistas foi estabelecido com o objetivo de desenvolver um consenso de diagnóstico e terapia para a DF na pediatria com base na opinião de especialistas e numa revisão sistemática da literatura. Realizamos uma revisão sistemática da literatura por busca eletrônica no Medline, PubMed e Cochrane Library usando os termos de pesquisa “Fabry” e “Fabry disease” e “pediatric/children” sem restrições de linguagem até a data de junho de 2021.

Baseando-nos nas recomendações da literatura para doenças raras, consideramos estudos metodologicamente menos rigorosos que incluem dados de vida real. Dessa forma, consideramos as séries de casos, os estudos de coorte e os estudos de registro. Em adição, foi considerada a experiência dos autores, principalmente em pontos ainda controversos.

A revisão sistemática da literatura e as reuniões do painel de especialistas brasileiros foram realizados pelo grupo Comdora. Este artigo apresenta o consenso alcançado sobre as metas terapêuticas elaboradas por grupos de trabalho especializados, encarregados de desenvolver metas terapêuticas principalmente para o rim, além de um consenso sobre as metas para o tratamento de outras manifestações sistêmicas da DF com enfoque em pediatria.

No decorrer do texto, serão utilizadas as classes de evidências e recomendações conforme sumarizadas na Tabela 1, subdivididas em classe I (recomendável), classe II (potencialmente recomendável) e classe III (não recomendável)<sup>29</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE DF NA PEDIATRIA

### IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTE PEDIÁTRICO PELA TRIAGEM FAMILIAR

Recomendamos que todos os familiares pediátricos de um caso índice, após discussão e em comum acordo com os familiares, sejam investigados. A história clínica detalhada, somada ao exame físico minucioso,

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY (DF), RESSALTANDO A IDADE MEDIANA (OU MÉDIA) E A IDADE MAIS BAIXA DE INÍCIO DO SINTOMA (+ PRECOCE), DE ACORDO COM O SEXO, ALÉM DAS POSSIBILIDADES DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sinais/sintomas	Frequência % total; ♂%;♀%	Início mediana: anos (a); Idade mais (+) precoce reportada	Diagnósticos diferenciais principais
Dor (disestesia); crises de queimação em mãos ou pés <sup>9</sup>	50-72% ♂59-67%; ♀40-65%	♂ 7-10 a; ♀ 8-15 a + precoce: 2-4 a	Dor de crescimento Doenças reumatológicas (fibromialgia e outras) <sup>10</sup> .
Hipoidrose ou anidrose	25-59% ♂ 28-93% ♀17-25%	♂ 8-10 a; ♀ 4 a + precoce: 2,5 a	Causas de disautonomia; em geral, com outras manifestações.
Córnea <i>verticillata</i>	50-71,5% ♂ 36-73%; ♀65-70%	♂12 a; ♀ 9 a + precoce: neonato	Uso de hidroxicloroquina ou amiodarona <sup>11</sup> .
Sintomas gastrointestinais	18-50% ♂ 23-40%; ♀ 11-20%	♂5 a; ♀ 9,5 a + precoce: 1 a 4 a	Síndrome do cólon irritável, intolerâncias alimentares <sup>12</sup> .
Intolerância ao exercício/calor/frio	17-39% ♂ 17-39%; ♀ 17-38%	♂5-7a; ♀ 8-16 a + precoce: 3,5 a	Distúrbios dos canais musculares de Ca <sup>++</sup> e K <sup>+</sup> <sup>13</sup> .
Angioqueratomas	14-40% ♂ 20-57%; ♀ 8-38%	♂7-9 a; ♀9,5-14 a	Algumas doenças de depósito. Na DF, ocorre, geralmente, mas não somente, na região do calção de banho, face posterior das nádegas e coxas e, periumbilical <sup>14</sup> .
Perda auditiva	19-22% ♂19%; ♀24%	♂2,7 a; ♀ 14,4 a + precoce: 4 a	Outras doenças com surdez neurossensorial que têm outras manifestações <sup>15</sup> .
Alterações renais - Hiperfiltração - Microalbuminúria - Proteinúria	- ??? - 13-16% <sup>4,5</sup> - 14-20% <sup>4,5</sup>	- ??? -♂ 16 a; ♀ 16 a -♂ 14 a; ♀ 14 a	Causas de proteinúria sem SN <sup>16</sup> . HF + é um dado impactante para o diagnóstico de DF. Não hesitar em fazer biópsia renal.
Alterações cardíacas - De condução - Disfunção valvar - Arritmias - HVE	- 8%; ♂8-10%; ♀4-7% <sup>6</sup> - 15-18%; ♂6-23%; ♀ 14-24% <sup>6</sup> - 1-5%; ♂3-7%; ♀ 0-2,5% <sup>6</sup> - 3/22 (13,6%) crianças com DF <sup>6</sup>	- ♂ 10 a;♀ 17 a - ♂ 8,6 a;♀ 14 a - ♂ 9,3 a - ???	Outras causas dessas alterações <sup>16</sup> . História familiar positiva é um dado impactante para o diagnóstico
Acometimento SNC - Raro na pediatria; geralmente, adulto jovem <sup>17</sup> .	RNM em DF na pediatria (idade média, 14 anos) versus controles <sup>17</sup> : Lesão assintomática da substância branca: 16% <i>versus</i> 6,5% 91% dos pacientes já apresentavam dor neuropática, córnea <i>verticillata</i> e/ou dor abdominal. Nenhum caso com DRC, doença cardíaca ou hipertensão arterial. História familiar positiva é um dado impactante para o diagnóstico.		

poderá detectar pacientes pediátricos com clínica incipiente. Os métodos de rastreamento utilizados em pacientes pediátricos devem ser os mesmos utilizados para os adultos<sup>6</sup>, sendo fundamental nos homens a medida da atividade da  $\alpha$ -GAL e a análise genética nas mulheres, conforme exposto na Figura 1. Os cuidadores da criança assintomática devem estar orientados quanto ao aparecimento de sintomas e a procurar assistência médica prontamente.

DIAGNÓSTICO DE DF NA PEDIATRIA A PARTIR DE SUSPEIÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico da DF é infrequente na Pediatria pela natureza inespecífica dos sintomas iniciais. Foi detectado um intervalo de 13,7 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico em homens e de 16,3 anos em mulheres<sup>7</sup>, e a frequência de diagnósticos equivocados é cerca de 25%<sup>8</sup>.

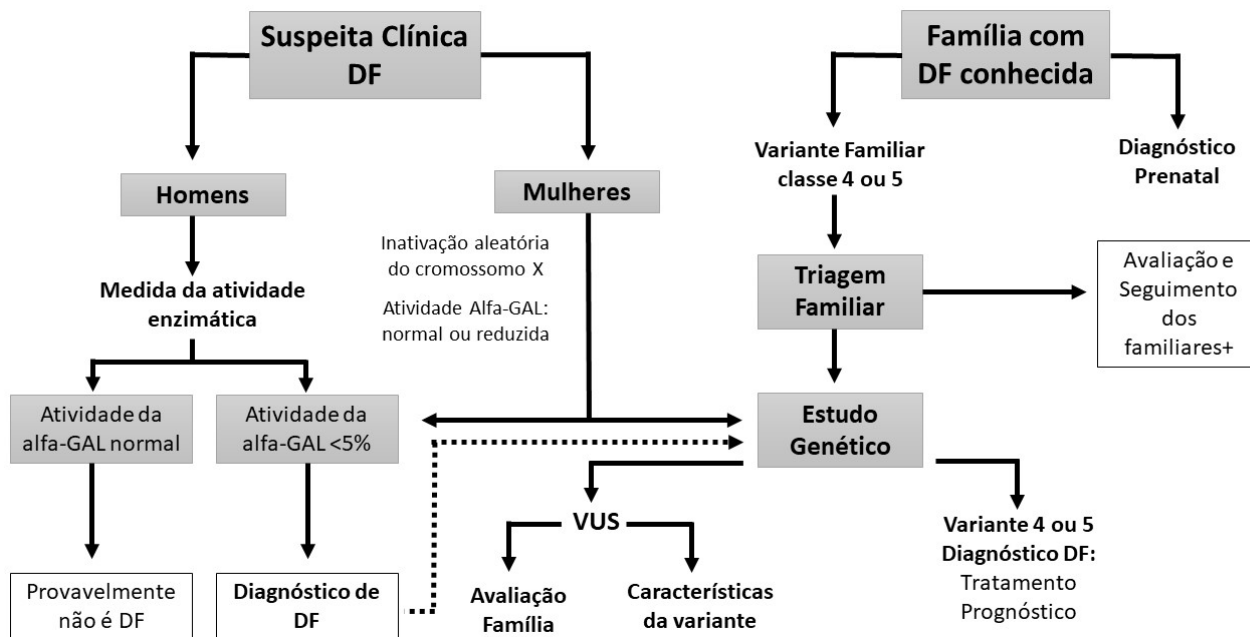


Figura 1. Fluxograma para identificação e investigação diagnóstica da doença de Fabry.

Legenda: XCI= grau de inativação do cromossomo x entre as células.

A suspeita da DF surge a partir do quadro clínico, excluindo-se outras causas pediátricas mais comuns, e da história familiar. A Tabela 1 mostra algumas das características da DF e os dados reportados na Pediatria.

A nefropatia da DF é insidiosa e progressiva<sup>18</sup>, e mais da metade dos homens e cerca de 20% das mulheres desenvolvem doença renal crônica (DRC) avançada<sup>19</sup>. Considerando esse quadro, as pesquisas buscam identificar as lesões iniciais e indicar tratamento precoce, visando desacelerar a progressão da DRC e prevenir as complicações cardiovasculares e de SNC. As lesões renais resultam da deposição de GL3 nas células renais, que desencadeia uma série de eventos, culminando com morte celular e fibrose tecidual<sup>20</sup>. A Tabela 2 mostra os principais estudos que detectaram alterações renais da DF na Pediatria revisados para a criação dessas recomendações.

Avaliando esses estudos, é possível concluir que: (I) a nefropatia da DF começa na vida intrauterina e que

marcadores como microalbuminúria/proteinúria, antes considerados precoces, se mostraram tardios<sup>29</sup>; (II) as alterações renais sequencialmente incluem: depósitos de GL3, destacamento dos podócitos da membrana basal glomerular (MBG) e podocitúria, desnudamento da MBG e apagamento (alargamento) dos pedicelos podocitários, hiperfiltração glomerular, seguida por microalbuminúria e proteinúria. Diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) ocorre em estágios mais avançados da doença. Os pacientes ainda podem desenvolver diabetes insipidus nefrogênico secundário, hipocalcemia e acidose tubular renal pelos depósitos de GL3 nas células dos túbulos coletores<sup>30</sup>.

CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Os critérios diagnósticos na Pediatria são semelhantes aos de adultos e podem ser observados na Tabela 3. Algumas particularidades na Pediatria incluem:

**TABELA 2 ESTUDOS MOSTRANDO ALTERAÇÕES RENAIIS PRECOSES DA DF NA PEDIATRIA**

Autor	Ano	Pacientes	Achados
Elleder M et al. <sup>21</sup>	1998	fetos	Inclusões de GL3, principalmente nos podócitos fetais.
Tøndel et al. <sup>22</sup>	2008	9 crianças (7 a 18 anos) com TFG normal e com proteinúria mínima ou ausente	Inclusões de GL3 nos podócitos e túbulos distais acompanhadas de fusão dos processos podais em todos os casos, arteriopatía em quase 50% dos pacientes e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) nos adolescentes.
Ramaswami U et al. <sup>23</sup>	2010	crianças	Alterações histológicas renais antes do aparecimento de microalbuminúria/proteinúria.
Najafian et al. <sup>24</sup>	2013	crianças	Aumento do GL3 podocitário se correlaciona com aparecimento de fusão dos processos podais e albuminúria.
Branton et al. <sup>25</sup>	2002	Não reportado	Observaram queda mais rápida do TFG em pacientes com proteinúria inicial mais elevada, corroborando para o entendimento que a presença de proteinúria é um indicador tardio de nefropatia da DF. As lesões renais iniciais em pacientes mais jovens são traduzidas mais precocemente por hiperfiltração glomerular e detectadas muitas vezes antes do aparecimento de microalbuminúria, geralmente, associadas a leve ou nenhuma sintomatologia extrarenal.
Riccio E et al. <sup>26</sup>	2019	crianças	Correlação negativa foi observada entre TFG e idade, TFG e níveis de proteinúria e TFG e presença de manifestações cardiovasculares.
Trimarchi H et al. <sup>27</sup>	2015	pacientes	Podocitúria em pacientes com DF precede a microalbuminúria.
Politei et al. <sup>28</sup>	2018	crianças (4 a 9 anos)	Observaram em todas lyso-GL3 plasmático aumentado e podocitúria, porém ainda com a TFG estimada (eTFG) normal e somente metade delas tinha microalbuminúria. A histologia renal desses pacientes revelou alterações glomerulares, intersticiais e vasculares.

**TABELA 3 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DA DF**

Homens		Mulheres	
Presença de variante genética		Presença de variante genética	
+		+	
Deficiência de $\alpha$ -GAL $\leq$ 5%		Não é necessária a dosagem de $\alpha$ -GAL	
+			
<b>A ou B ou C ou D #</b>			
<b>A (clínico)</b>	<b>B (bioquímico)</b>	<b>C (familiar)</b>	<b>D (histológico)</b>
Presença de 1 ou mais fatores: dor neuropática, córnea <i>verticillata</i> ou angioqueratoma	GL3 plasmático ou urinário elevado ou lyso-GL3 (> 1,8ng/ml)	Membro da família com diagnóstico definitivo de DF portando a mesma variante	Alterações histológicas sugestivas de depósitos lisossômicos em órgãos alvo (rins, pele, coração)

Legenda: DF (doença de Fabry),  $\alpha$ -GAL ( $\alpha$ -galactosidase A), GL3 (globotriaosilceramida), lyso-GL3 (globotriaosilfosfingosina).

# Exceção: homens com mutação patogênica (classe I) e atividade da  $\alpha$ -GAL  $\leq$  5%, porém sem outros critérios (A/B/C/D).

– **Teste genético em crianças nascidas de pais portadores de DF:** recomendado pela *European Society of Human Genetics*, oferece a possibilidade de diagnóstico precoce e tratamento, se necessário<sup>14</sup>.

– **Diagnóstico pré-natal:** em alguns países, a legislação permite o diagnóstico pré-implantação e a

escolha do embrião no caso de reprodução assistida. Pode ser indicado em famílias com DF conhecida<sup>8</sup>.

– **Realização de biópsia renal:** não é considerada essencial para o diagnóstico e sua indicação na DF deve ser criteriosa. Apesar de segura, quando realizada em condições apropriadas, não é indicada rotineiramente no

nosso meio; entretanto, em alguns serviços da América do Norte e Noruega, a análise histológica renal faz parte da rotina investigativa de crianças com DF<sup>22</sup>. É uma ferramenta essencial nos casos inconclusivos com alta suspeição clínica, como em casos de variantes de significado incerto (VUS), nos quais não existem familiares disponíveis para investigação, situação na qual é de suma importância a identificação de depósito tecidual de GL3 para a confirmação diagnóstica. A biópsia renal também pode ser indicada em casos com variante patogênica, história familiar de nefropatia da DF grave, aumento progressivo do lyso-GL3 plasmático e ausência de sintomas, e para indicar início de TRE. Nesses casos, pode-se observar a presença de inclusões de GL3 nas células renais e associadas a alterações histológicas, como a apagamento (alargamento) dos pedicelos podocitários, e de outras lesões que demonstrem evolução histopatológica da doença, até a presença de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) nos casos mais avançados.

– **Biópsia de pele:** na prática, a confirmação da DF pode ser feita através da biópsia de pele; é um procedimento simples, bem tolerado, e que fornece evidência inequívoca de perda de fibras finas, sendo útil para o diagnóstico diferencial, principalmente nos pacientes sem história familiar.

## MANUSEIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DF

O manuseio pediátrico da DF é diferente do procedimento em adultos. A busca é por marcadores incipientes do acometimento da doença, de preferência da sua progressão “pré-sintomática”, que podem fornecer critérios para início de tratamento específico<sup>2,3</sup>.

Neste grupo etário, o uso de escalas validadas para monitoramento é fundamental tanto nas fases pré-sintomática quanto sintomática, como para detecção de mudanças com o tratamento e a comparação entre coortes diferentes. Podem ser usadas escalas específicas e escalas gerais adaptadas para DF; por exemplo, para a avaliação da dor neuropática, tem sido empregada a *Brief Pain Inventory* (BPI) com bons resultados<sup>32</sup>.

O roteiro padronizado de avaliação deve incluir a investigação minuciosa dos sintomas e sinais do acometimento dos diferentes órgãos e sistemas envolvidos<sup>8</sup>.

Na literatura, existem algumas recomendações para DF pediátrica em pacientes assintomáticos; por exemplo, que a avaliação completa (clínica e laboratorial) deve ser feita no momento do diagnóstico, e pelo menos anualmente nos meninos e a cada 2 anos nas meninas<sup>8,33</sup>. Nossa recomendação é que o intervalo proposto seja individualizado, independentemente do sexo, de acordo com a gravidade da evolução dos familiares acometidos.

## AVALIAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS DA DF – FOCO NA PEDIATRIA

Na Tabela 4, é possível verificar as recomendações gerais de monitoramento de pacientes pediátricos diagnosticados com DF. O acometimento renal será aqui detalhado por ser precoce na infância e de grande impacto para o paciente.

– **Avaliação inicial e monitorização do acometimento renal:** O rim está entre os órgãos mais precoce e gravemente acometidos. Assim, deve-se estar atento às pequenas alterações funcionais e iniciar o tratamento, evitando ou mitigando o desfecho grave da nefropatia da DF.

– **Avaliação da função renal glomerular:** na prática, recomenda-se a medida da TFG calculada a partir da urina de 24 horas no diagnóstico e início de tratamento. Na impossibilidade de coletar urina cronometrada, recomenda-se usar as equações pediátricas para estimar a função renal, que são mais acuradas do que a creatinina sérica isolada<sup>34</sup>. O importante é usar as fórmulas corretas, de acordo com o sexo e a idade, e com a devida interpretação<sup>34-39</sup>. A equação combinada para cálculo da TFG baseada na cistatina C e creatinina séricas é atualmente considerada a de maior acurácia para estimar a TFG em crianças<sup>34</sup>. Entretanto, a cistatina C não é disponível rotineiramente em muitos serviços.

No seguimento, pode-se usar as fórmulas e, excepcionalmente, calcular o *clearance* da creatinina em urina de 24 horas. Métodos radioisotópicos, como o *clearance* do Cr51 EDTA<sup>34,40</sup>, são indicados em casos selecionados, por exemplo, quando houver dúvida da presença de hiperfiltração glomerular, que pode ser um critério de indicação para início de TRE.

– **Avaliação das funções tubulares:** deve-se avaliar a presença de disfunção tubular pela DF, que pode ser feita pela análise da gasometria venosa, dos eletrólitos séricos e urinários, da densidade e osmolalidade urinárias.

– **Exame da urina e do sedimento urinário:** para verificar microalbuminúria/ proteinúria e alterações da concentração da urina, isostenúria ou hipostenúria<sup>30</sup>. Hematúria é raramente observada nesses pacientes e sua presença deve alertar para a presença de outras doenças.

– **Proteinúria, microalbuminúria e creatinina em urina de 24 horas:** indicada ao diagnóstico e anualmente no seguimento. A dosagem da creatinina urinária serve para calcular a TFG e certificar que a coleta de 24 horas está adequada.

– **Proteinúria, microalbuminúria e creatinina em amostra isolada de urina:** indicada nos casos em que a coleta de urina cronometrada seja dificultosa e no acompanhamento após início do tratamento.

**TABELA 4** MONITORIZAÇÃO DE CASOS ASSINTOMÁTICOS, SINTOMÁTICOS E PARA PACIENTES EM TRATAMENTO

INTERVALO DAS AVALIAÇÕES	
Basal (ao diagnóstico/início de TRE)	Todos os casos
Sequencial	Meninos, ao menos anual (assintomáticos).
BS.: Nos casos sintomáticos e sob TRE, os intervalos devem ser reduzidos de acordo com as necessidades.	Meninas, ao menos a cada 2 anos (assintomáticos).
AVALIAÇÃO CLÍNICA GERAL DO PACIENTE	
Dados do exame físico geral, exemplos.	Avaliação apropriada dos dados antropométricos. Medida adequada da pressão arterial no consultório ou MAPA em casos selecionados.
AVALIAÇÃO CLÍNICA GERAL DA DF – USAR ESCALAS PREFERENCIALMENTE	
Escalas gerais, exemplos	Escalas de dor: <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI) Escala para sintomas GI: <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scaled</i>
Escalas específicas para doença de Fabry, exemplos	MSSI, DS3, Fabry Stabilization index - FASTEx
AVALIAÇÃO LABORATORIAL GERAL	
Laboratório relacionado à DF	Lyso-GL3 plasmático (DBS) ao menos anual
Monitorização da situação geral do paciente de acordo com as necessidades, exemplos.	Avaliação do perfil lipídico, ácido úrico, glicemia.
AVALIAÇÃO LABORATORIAL ESPECÍFICA	
Avaliação das funções renais	Albuminúria, disfunção tubular, TFGe (Schwartz, Schwartz Modificada, CKD-EPI), TFG medida (Clearance de creatinina em urina de 24 horas, métodos radioisotópicos em casos selecionados)
Avaliação cardíaca	ECG, Ecodopplercardiograma (preferência com strain), RNM cardíaca – não é rotina na Pediatria; realizar excepcionalmente em casos selecionados.

– **Proteinúria de baixo peso molecular em amostra isolada de urina:** quando disponível, pode colaborar na avaliação do comprometimento túbulo-intersticial; exemplos:  $\beta 2$  microglobulina ou *retinol-binding protein* (RBP)<sup>41,42</sup>.

– **Ultrassonografia dos rins e vias urinárias:** indicada ao diagnóstico e anualmente no seguimento.

– **Análise da histologia renal (biópsia renal):** indicada quando existe dúvida diagnóstica, no estadiamento da lesão renal inicial (em alguns protocolos) e para embasar a indicação de tratamento. É fundamental informar o patologista da suspeita clínica. Recomendamos a realização da biópsia renal: (a) na presença de hiperfiltração glomerular, albuminúria/proteinúria ou comprometimento tubular; (b) para afastar outras doenças; (c) em casos sem manifestação clínica, porém com variantes patogênicas, história familiar de nefropatia precoce e aumento progressivo do lyso-GL3. Nesses casos, a espera do surgimento da proteinúria/microalbuminúria pode retardar o início do tratamento.

Entre os achados relevantes destacam-se os sinais de arteriopatía e a detecção dos depósitos de GL3

nas células renais, principalmente em podócitos, e suas repercussões histológicas<sup>22</sup>.

Apesar de demonstrada a redução dos depósitos e melhora histológica em estudo de biópsias sequenciais em crianças<sup>43</sup>, não recomendamos que este seja um parâmetro de rotina. A re-biópsia na DF é recomendada em casos de piora brusca da função renal, resposta inadequada ao tratamento e progressão da nefropatia por DF, para diagnóstico diferencial com outras doenças ou avaliar a troca de terapia específica.

No momento atual, o método disponível mais precoce de detecção do acometimento renal é a histologia<sup>22,43</sup>.

– **Marcadores sequenciais do acometimento renal pela DF:** na Pediatria, recomenda-se a utilização de indicadores não invasivos para identificar a doença renal e a sua progressão, como a TFG, a avaliação da concentração urinária, da proteinúria/microalbuminúria, dos gases venosos e eletrólitos. No futuro, espera-se um marcador mais precoce e não invasivo, como poderá ser a podocitúria.

– **Avaliação de outros fatores:** recomenda-se monitorar outros fatores de risco envolvidos na

progressão da DRC, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia<sup>44,45</sup>. A medida apropriada da pressão arterial é indicada em todas as consultas e deve ser mantida abaixo do percentil 90 para idade, sexo e estatura do paciente. Recomendamos a realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em pacientes acima de 5 anos de idade com suspeita de HAS do avental branco ou de HAS mascarada<sup>46</sup>.

#### MONITORIZAÇÃO METABÓLICA – BIOMARCADORES

O lyso-GL3 plasmático é considerado um biomarcador de atividade da doença e é recomendado ao diagnóstico e no seguimento<sup>47</sup>.

#### MONITORIZAÇÃO EM CRIANÇAS DIAGNOSTICADAS COM VARIANTE *GLA* PATOGENICA PARA FENÓTIPO NÃO CLÁSSICO

A monitorização deve focar o órgão afetado (coração ou rim) e sua periodicidade deve ser determinada caso a caso<sup>48</sup>.

### TRATAMENTO DA DF NA PEDIATRIA

#### RECOMENDAÇÕES PARA INÍCIO DE TRATAMENTO ESPECÍFICO

Na Pediatria, a maior peculiaridade é o momento da indicação de início de tratamento específico. O objetivo do tratamento específico é ser suficientemente precoce para limitar ou prevenir danos teciduais irreversíveis e minimizar os sintomas da doença, balanceando o risco dos efeitos colaterais e desconforto da medicalização.

Os tratamentos específicos na Pediatria incluem as duas enzimas indicadas para TRE e aprovadas pela ANVISA, a agalsidase alfa (ALFA) e agalsidase beta (BETA) aprovadas a partir de 7 e 8 anos de idade, respectivamente. Também está disponível a chaperona de uso oral, migalastat, aprovada a partir dos 16 anos de idade, porém seu uso é restrito a pacientes portadores de mutações *missense* suscetíveis (*amenable*) a essa droga<sup>49</sup>.

O maior corpo de evidências em Pediatria é baseado na TRE, que será referida nestas recomendações. A Tabela suplementar 1 mostra uma revisão dos estudos com TRE que incluíram casos pediátricos de DF, sendo 19 publicações empregando a ALFA, 15 a BETA, 6 avaliando conjuntamente a ALFA e a BETA, e 5 estudos com TRE não especificada.

No entanto, são 18 estudos de relato de caso, considerando relato de caso um estudo com a descrição

de até 3 pacientes, e apenas 21 estudos foram desenhados especificamente para população pediátrica, incluindo as coortes e os estudos de registro. Como resultado desses estudos, pode-se dizer que a TRE em crianças é segura e bem tolerada. Porém, na indicação de tratamento devem ser balanceados os benefícios e os efeitos indesejados. Entre os benefícios encontrados nos estudos (Tabela suplementar 1) destacam-se a melhora clínica da dor neuropática, dos sintomas gastrointestinais e da intolerância ao calor. Considerando os estudos pediátricos, destaca-se o potencial benefício da mitigação ou prevenção de desfechos renais graves observados quanto mais precoce a TRE foi instituída, inclusive com normalização da TFG em pacientes previamente hiperfiltrantes, estabilidade da TFG e reversão da microalbuminúria/proteinúria. Em relação ao acometimento cardíaco, os poucos estudos reportam que o ideal é iniciar TRE antes deste acometimento, pois a resposta pode não ser tão satisfatória como a observada em relação ao prognóstico renal.

O único estudo que avaliou o início da TRE muito precocemente, isto é, na fase em que os pacientes eram praticamente assintomáticos, não detectou alterações significativas no seguimento, porém os pacientes eram quase assintomáticos no *baseline*<sup>80</sup>. Neste caso, o fato de não ter havido mudanças seria um ponto positivo do início precoce da TRE, isto é, na fase pré-sintomática.

Outro achado interessante nesses estudos foi a pequena interferência dos anticorpos IgG sobre os desfechos da doença.

Em relação às reações infusionais, foram observadas com o uso da BETA, porém alguns pacientes em uso da ALFA apresentaram reações ocasionais, principalmente no início do seu uso.

Não encontramos estudos que avaliaram desfechos associados ao impacto emocional e social com a medicalização e quanto à necessidade de punções venosas repetidas ou cateter de longa duração.

Não existe um consenso universal para indicação de início de TRE em crianças. Embasados em recomendações publicadas<sup>8,33</sup> e nos resultados dos estudos pediátricos desta revisão, trazemos algumas recomendações sobre o início da TRE na Pediatria.

#### – Recomendações para pacientes pediátricos sintomáticos

Devem iniciar TRE independentemente do sexo e mesmo na presença de sintomas leves<sup>93</sup>.

Em relação à indicação pelo acometimento renal, na Pediatria as indicações diferem dos adultos.



Os estudos indicam que a intervenção terapêutica é recomendada na presença de lesão de podócitos, antes da perda crítica dessas células<sup>94</sup>. Portanto, a biópsia renal pode ajudar a decidir pelo início de tratamento nos pacientes pediátricos, o qual pode ser indicado na presença de depósitos de GL3 no tecido renal.

**– Recomendações para pacientes assintomáticos**

Em pacientes com diagnóstico confirmado de DF, porém assintomáticos, a indicação de início da TRE tem sido objeto de discussão.

Em meninos com mutação clássica, é indicada a TRE a partir dos 7 ou 8 anos de idade<sup>5</sup>. Essa indicação é baseada nos estudos de biópsia renal e resposta a TRE<sup>10,94,95</sup>. Este consenso concorda com essa recomendação. Entretanto, alguns autores ainda preconizam início de TRE acima de 16 anos de idade<sup>9</sup>, enquanto outros consideram iniciar a TRE em meninos assintomáticos com uma variante *GLA* patogênica, história familiar de doença grave em homens, atividade  $\alpha$ -GAL indetectável e lyso-GL3 plasmático > 20 nmol/L<sup>8</sup>.

O início de tratamento em meninos menores de 7 anos ainda é uma questão de grande discussão. Possivelmente, um subgrupo desses pacientes que apresente a coexistência de fatores de risco potenciais para desenvolver formas mais graves da doença, como presença de variante clássica, atividade enzimática muito reduzida ou ausente, níveis plasmáticos de lyso-GL3 muito elevados e história familiar de DF grave, pode se beneficiar do início de TRE em fase mais precoce. Tais pacientes poderiam estar incluídos nas indicações de avaliação renal histológica para dar maior suporte à discussão terapêutica. No entanto, por não haver estudos com pacientes dessa faixa etária, atualmente não é possível fazer qualquer recomendação sobre o início da TRE nesses casos.

Em meninas assintomáticas, não existem dados que apoiem o início da TRE; entretanto, dependendo da gravidade da mutação na família, aumento progressivo do lyso-GL3 plasmático ou se houver desvio em favor da expressão do alelo *GLA* mutante no teste de inativação do cromossomo X (técnica indisponível no nosso meio), poder-se-ia aventar o início da TRE. Sabendo-se que o acometimento renal tecidual pode ser prévio ao aumento do lyso-GL3 plasmático, a histologia renal poderia ser um critério ainda mais precoce para auxiliar na decisão de início de tratamento no caso de mulheres, nas quais o grau de mosaïcismo do acúmulo de GL3 é relacionado com a lesão podocitária, avaliada pelo alargamento dos processos podocitários<sup>11</sup>.

A partir de novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da DF, conclui-se que a possibilidade de iniciar a TRE em crianças acometidas pela nefropatia da DF antes mesmo da presença de microalbuminúria seria o ideal para prevenir acometimento renal futuro mais proeminente<sup>8,10,94,95</sup>. Para tal, há necessidade de diagnóstico de certeza da doença e a presença de fatores, como lyso-GL3 plasmático aumentado, hiperfiltração glomerular, depósitos de GL3 no tecido renal ou de indicadores de comprometimento renal precoce, como espera-se ser a podocitúria no futuro.

**– Recomendações para pacientes com variantes não clássicas**

Pacientes com as variantes não clássicas (atenuadas ou de início tardio) detectadas a partir da triagem neonatal ou pela triagem familiar devem ser acompanhados e o tratamento iniciado na presença de qualquer manifestação, mesmo que sutil, da doença<sup>94</sup>. Nesses casos, a família deve ser esclarecida quanto à evolução esperada, e procedimentos desnecessários devem ser evitados.

**– Recomendações para pacientes portadores de VUS**

No caso de pacientes detectados por triagem neonatal ou familiar portadores de VUS, as características da variante e a investigação dos familiares pode ajudar a prever a patogenidade da variante e contribuir para a indicação de algum exame mais específico e de início de tratamento<sup>8</sup>. Nos casos sem a possibilidade de investigação dos familiares, o ideal seria realizar estudo funcional da variante, porém pode-se inferir por instrumentos de predição “in silico”, e correlacionar o fenótipo com o genótipo.

**QUAL TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA DF USAR NA PEDIATRIA**

A Tabela suplementar 1 mostra uma revisão extensa dos estudos que incluíram casos pediátricos com ambas as enzimas disponíveis comercialmente. Em geral, os resultados são positivos tanto na melhora dos sintomas gerais como na preservação das funções dos órgãos vitais. Devido ao número pequeno de casos e à inconsistência dos resultados, não há possibilidade de discussão quanto a qual enzima é melhor nessa faixa etária. Entretanto, para a escolha deve ser considerada inicialmente a possibilidade de infusão domiciliar que pode reduzir os problemas da medicalização e visitas frequentes a hospitais ou centros de infusão. Em caso de resposta inadequada, pode-se mudar a TRE e verificar se os resultados melhoram também.

## TRATAMENTO COADJUVANTE

Recomenda-se usar o armamento terapêutico regularmente empregado para tratar DRC, usando inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelo seu efeito antiproteinúrico, hipotensor e estabilizador da hemodinâmica glomerular, mantendo controle da função renal, nível sérico de potássio e evitando a hipotensão. Ajustes na dieta são indicados para promover ganho de peso e crescimento adequados, controle do perfil lipídico e adequação da ingestão proteico-calórica. Neste documento não introduzimos as opções terapêuticas para o acometimento de outros órgãos e sistemas, porém recomendamos a leitura de documentos mais específicos.

## MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

A resposta terapêutica deve ser avaliada da mesma forma proposta para os adultos, ressaltando que, como a clínica é mais incipiente, os parâmetros mais precoces de acometimento, principalmente renal, devem ser minuciosamente investigados<sup>8,33</sup>. A recomendação, na maior parte dos estudos, é de avaliar a TFG estimada ao menos a cada 6 meses durante o tratamento e, em casos de dúvida, medir a TFG. Alguns autores sugerem biópsia renal no início de tratamento e biópsias sequenciais protocolares para avaliar biomarcadores morfológicos<sup>43</sup>. Porém, não é o que recomendamos neste consenso. Em nossa opinião, a re-biópsia deve ser reservada para casos de piora brusca da função renal, resposta inadequada ao tratamento, progressão da nefropatia de Fabry, para diagnóstico diferencial com outras patologias ou indicação de troca de terapia específica.

Para monitorização geral, sugerimos o uso de questionários aplicados à DF, como o “*Main Severity Score Index*”, o qual também foi validado para a faixa pediátrica<sup>12,13</sup> ou o *Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire* (FPHQP)<sup>14</sup> e o *Fabry disease severity scoring system*, DS3<sup>15</sup>.

## CONCLUSÕES

Com o conhecimento mais detalhado da história natural da DF, sabe-se que os mecanismos que determinam lesão dos órgãos nobres acometidos têm início precoce, já na Pediatria. Assim, este documento de consenso recomenda a investigação dos familiares pediátricos de um caso índice, assim como de casos com clínica sugestiva. A partir do diagnóstico, avaliar todos os possíveis acometimentos da DF e graduar

através de escalas. A partir de uma revisão extensa da literatura incluindo protocolos pediátricos e avaliando particularmente os casos pediátricos de estudos gerais, pode-se concluir que os benefícios do tratamento precoce são grandes, principalmente quanto aos parâmetros de dor neuropática e do acometimento renal, e suplantam os possíveis efeitos adversos que foram sobretudo manifestados por reações infusionais. Espera-se um biomarcador pré-clínico confiável para dar maior suporte ao início de tratamento, especialmente nos casos assintomáticos.

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A maior parte dos estudos relacionados à doença de Fabry na Pediatria foi realizada em coortes e séries de casos, existindo falta de dados de estudos controlados grandes e, portanto, a maioria das recomendações deste consenso pediátrico situa-se entre os graus IIA e IIB.

## AGRADECIMENTOS

Gilson Biagini; Lucymary de Castro Sylvestre; Patrícia Fortes; Valéria Soares Pigozzi Veloso; Vinicius Sardão Colares.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CABS e LGMA: desenho e concepção; MHV e FCB: redação do artigo e revisão crítica.

## CONFLITO DE INTERESSE

CABS: recebe patrocínio para eventos e ministra aulas de atualização para print-Pharma/Amicurs, Takeda e Sanofi. LGMA: recebe patrocínio para eventos e ministra aulas de atualização para Takeda e Sanofi. MHV: recebe patrocínio para eventos e ministra aulas de atualização para Takeda e Sanofi. FCB: recebe patrocínio para eventos e ministra aulas de atualização para Sanofi.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material on-line está disponível para o presente artigo:

Tabela 1 - Estudos publicados empregando terapia de reposição enzimática para tratamento da Doença de Fabry em Pacientes Pediátricos resgatados a partir do PubMed. Foram incluídos não somente estudos desenhados para a faixa etária pediátrica, mas também os casos pediátricos selecionados de estudos incluindo pacientes de várias idades. \*Oxford Centre for EBM

## REFERÊNCIAS

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Nov;5:30.
2. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008 Nov;64(5):550-5.
3. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95(1):86-92.
4. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int.* 2003;64(3):801-7.
5. Fervenza FC, Torra R, Warnock DG. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics.* 2008 Dec;2(4):823-43.
6. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Comitê de Doenças Raras (COMDORA). Consenso Brasileiro de doença de Fabry - Recomendações de diagnóstico, triagem e tratamento. São Paulo: SBN; 2021.
7. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Lorenzo AG, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(3):236-42.
8. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillot P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019 Aug;96(2):107-17.
9. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Mar;10:36.
10. Wijburg FA, Bénichou B, Bichet DG, Clarke LA, Dostalova G, Fainboim A, et al. Characterization of early disease status in treatment-naive male paediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2015 May;10(5):e0124987.
11. Mauer M, Glynn E, Svarstad E, Tøndel C, Gubler MC, West M, et al. Mosaicism of podocyte involvement is related to podocyte injury in females with Fabry disease. *PLoS One.* 2014 Nov;9(11):e112188.
12. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet.* 2004 Apr;65(4):299-307.
13. Hughes DA, Ramaswami U, Romero MÁB, Deegan P, FOS Investigators. Age adjusting severity scores for Anderson-Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2010 Oct/Nov;101(2-3):219-27.
14. Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, et al. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FHPQ). *Health Qual Life Outcomes.* 2012 Sep;10:116.
15. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, Beck M, Bichet DG, Brady RO, et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2010 Mar;99(3):283-90.
16. Lehman PJ, Carl RL. Growing pains. *Sports Health.* 2017;9(2):132-8.
17. Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain.* 2014 Oct;30(10):915-20.
18. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul;24(7):2102-11.
19. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008 Feb;93(2):112-28.
20. Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Di Nuzzi A, Mancini A, Marchettiello C, et al. The kidney in Fabry’s disease. *Clin Genet.* 2014;86(4):301-9.
21. Elleder M, Poupětová H, Kozich V. Fetal pathology in Fabry’s disease and mucopolysaccharidosis type I. *Cesk Patol.* 1998 Jan;34(1):7-12.
22. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2008 May;51(5):767-76.
23. Ramaswami U, Najafian B, Schieppati A, Mauer M, Bichet DG. Assessment of renal pathology and dysfunction in children with Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;5(2):365-70.
24. Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013 May;28(5):679-87.
25. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore).* 2002 Mar;81(2):122-38.
26. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, Petruzzelli LA, Pellegrino A, Spinelli L, et al. Glomerular hyperfiltration: an early marker of nephropathy in Fabry disease. *Nephron.* 2019;141(1):10-7.
27. Trimarchi H, Canzonieri R, Muryan A, Schiel A, Araoz A, Forrester M, et al. Copious podocyturia without proteinuria and with normal renal function in a young adult with Fabry disease. *Case Rep Nephrol.* 2015;2015:257628.
28. Politei J, Alberton V, Amoreo O, Antongiovanni N, Arán MN, Barán M, et al. Clinical parameters, LysoGb3, podocyturia, and kidney biopsy in children with Fabry disease: is a correlation possible? *Pediatr Nephrol.* 2018 Nov;33(11):2095-101.
29. Sessa A, Meroni M, Battini G, Maglio A, Brambilla PL, Bertella M, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inher Metab Dis.* 2001;24(Suppl 2):66-70.
30. Wornell P, Dyack S, Crocker J, Yu W, Acott P. Fabry disease and nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol.* 2006 Sep;21(8):1185-8.
31. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Ckarle A, Dierickx K, European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jun;17(6):720-1.
32. Cleeland CS. Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(439):43-7.
33. 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 Feb;117(2):104-13.
34. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017 Nov;24(6):348-56.
35. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987 Jun;34(3):571-90.
36. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr.* 1985 Mar;106(3):522-6.
37. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Junior CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976 Aug;58(2):259-63.
38. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):629-37.
39. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child.* 1976 Nov;51(11):875-8.

40. Kleinert J, Lorenz M, Hauser AC, Becherer A, Staudenherz A, Födinger M, et al. Measurement of renal function in patients with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(447):19-23;discussion:9-10.
41. Braga MC, Fonseca FLA, Marins MM, Gomes CP, Bacci MR, Martins AM, et al. Evaluation of beta 2-microglobulin, cystatin c, and lipocalin-2 as renal biomarkers for patients with Fabry disease. *Nephron.* 2019;143(4):217-27.
42. Prabakaran T, Birn H, Bibby BM, Regeniter A, Sørensen SS, Feldt-Rasmussen U, et al. Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Mar;29(3):619-25.
43. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, et al. Long-term dose-dependent Agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep;12(9):1470-79.
44. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2006 Feb;116(2):288-96.
45. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2220-8.
46. Patel SS, Daniels SR. Ambulatory blood pressure monitoring in pediatrics. *Curr Hypertens Rep.* 2019 Jul;21(9):71.
47. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(2):509-14.
48. Niemann M, Rolfs A, Störk S, Bijns B, Breunig F, Beer M, et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(1):8-16.
49. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016 Aug;375(6):545-55.
50. Illsinger S, Luecke T, Langen H, Das AM. Enzyme replacement therapy in an adolescent with Fabry disease. *Eur J Pediatr.* 2003 Jul;162(7-8):522-23.
51. Tümer L, Ezgü FS, Hasanoglu A, Dalgiç B, Bakkaloğlu SA, Memiş L, et al. The co-existence of Fabry and celiac diseases: a case report. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jun;19(6):679-81.
52. Mills K, Vellodi A, Morris P, Cooper D, Morris M, Young E, et al. Monitoring the clinical and biochemical response to enzyme replacement therapy in three children with Fabry disease. *Eur J Pediatr.* 2004 Oct;163(10):595-603.
53. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):924-32.
54. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leal JAL, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr.* 2007 Jan;96(1):122-7.
55. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Mehta A, Loveday KS, Brady RO, et al. Enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alpha in children and adolescents. *J Clin Pharmacol.* 2007 Oct;47(10):1222-30.
56. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;5(12):1447-53.
57. Gelderman MP, Schiffmann R, Simak J. Elevated endothelial microparticles in Fabry children decreased after enzyme replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(7):e138-e9.
58. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr.* 2008 Apr;152(4):563-70.e1.
59. Choi JH, Cho YM, Suh KS, Yoon HR, Kim GH, Kim SS, et al. Short-term efficacy of enzyme replacement therapy in Korean patients with Fabry disease. *J Korean Med Sci.* 2008 Apr;23(2):243-50.
60. Parini R, Rigoldi M, Santus F, Furlan F, Lorenzo P, Valsecchi G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clin Genet.* 2008 Sep;74(3):260-6.
61. Phadke SR, Mandal K, Girisha KM. Fabry disease: a treatable lysosomal storage disorder. *Natl Med J India.* 2009 Jan/Feb;22(1):20-2.
62. Zarate YA, Patterson L, Yin H, Hopkin RJ. A case of minimal change disease in a Fabry patient. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):553-6.
63. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr.* 2010 May;156(5):832-7.e1.
64. Park KB, Han KR, Lee JW, Kim SH, Kim DW, Kim C, et al. Early diagnosis of Fabry disease in a patient with toe tip pain. *Korean J Pain.* 2010 Sep;23(3):207-10.
65. Martín-Suárez I, Suárez-Marrero C. Beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy in a child with Fabry disease. *Int J Clin Pract.* 2010 Jun;64(7):995.
66. Kanai T, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, et al. Foot process effacement with normal urinalysis in classic Fabry disease. *JIMD Rep.* 2011;1:39-42.
67. Ramaswami U, Parini R, Kampmann C, Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. *Acta Paediatr.* 2011 Apr;100(4):605-11.
68. Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M, et al. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet.* 2012 May;81(5):485-90.
69. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;24(1):137-48.
70. Lynch M, O'Loughlin A, Devaney D, O'Donnell B. Fabry's disease in a female, still an under-recognised disease. *Irish Med J.* 2013;106(5):158.
71. Havranek S, Linhart A, Urbanova Z, Ramaswami U. Early cardiac changes in children with Anderson-Fabry disease. *JIMD Rep.* 2013;11:53-64.
72. Borgwardt L, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Ballegaard M, Lund AM. Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy. *Clin Genet.* 2013 May;83(5):432-8.
73. Furujo M, Kubo T, Kobayashi M, Ohashi T. Enzyme replacement therapy in two Japanese siblings with Fabry disease, and its effectiveness on angiokeratoma and neuropathic pain. *Mol Genet Metab.* 2013 Nov;110(3):405-10.
74. Manwaring V, Heywood WE, Clayton R, Lachmann RH, Keutzer J, Hindmarsh P, et al. The identification of new biomarkers for identifying and monitoring kidney disease and their translation into a rapid mass spectrometry-based test: evidence of presymptomatic kidney disease in pediatric Fabry and type-I diabetic patients. *J Proteome Res.* 2013 May;12(5):2013-21.
75. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Mar;8:47.
76. Nishida M, Kosaka K, Hasegawa K, Nishikawa K, Itoi T, Tsukimura T, et al. A case of Fabry nephropathy with histological features of oligonephropathy. *Eur J Pediatr.* 2014 Aug;173(8):1111-4.
77. Schiffmann R, Pastores GM, Lien YH, Castaneda V, Chang P, Martin R, et al. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov;9:169.
78. Lin HY, Huang YH, Liao HC, Liu HC, Hsu TR, Shen CI, et al. Clinical observations on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease and the switch from agalsidase beta to agalsidase alfa. *J Chin Med Assoc.* 2014 Apr;77(4):190-7.

79. Iemolo F, Pizzo F, Albeggiani G, Zizzo C, Colomba P, Scalia S, et al. De novo mutation in a male patient with Fabry disease: a case report. *BMC Res Notes*. 2014 Jan;7:11.
80. Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inher Metab Dis*. 2014 Nov;37(6):969-78.
81. Bugescu N, Alioto A, Segal S, Cordova M, Packman W. The neurocognitive impact of Fabry disease on pediatric patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015 Apr;168B(3):204-10.
82. Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG, et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron*. 2015;129(1):16-21.
83. Kim JH, Lee BH, Cho JH, Kang E, Choi JH, Kim GH, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy and unmet needs in cardiac and renal outcomes. *J Hum Genet*. 2016 Nov;61(11):923-9.
84. Ito S, Ogura M, Kamei K, Matsuoka K, Warnock DG. Significant improvement in Fabry disease podocytopathy after 3 years of treatment with agalsidase beta. *Pediatr Nephrol*. 2016 Aug;31(8):1369-73.
85. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet*. 2016 Jan;89(1):5-9.
86. Kanai T, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, Betsui H, et al. Surges in proteinuria are associated with plasma GL-3 elevations in a young patient with classic Fabry disease. *Eur J Pediatr*. 2016 Mar;175(3):427-31.
87. Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, Shankar SP, Schiffmann R, Chang P, et al. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naive to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016 May;10:1771-81.
88. Skrunes R, Svarstad E, Larsen KK, Leh S, Tøndel C. Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May;32(5):807-13.
89. Ramaswami U, Bichet DG, Clarke LA, Dostalova G, Fainboim A, Fellgiebel A, et al. Low-dose agalsidase beta treatment in male pediatric patients with Fabry disease: a 5-year randomized controlled trial. *Mol Genet Metab*. 2019 May;127(1):86-94.
90. Sasa H, Nagao M, Kino K. Safety and effectiveness of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry disease: post-marketing surveillance in Japan. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):448-59.
91. Madsen CV, Granqvist H, Petersen JH, Rasmussen ÅK, Lund AM, Oturai P, et al. Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep;34(9):1525-33.
92. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu TR, Karabul N, Kalampoki V, et al. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the fabry outcome survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jun;2020:2149-58.
93. Felis A, Whitlow M, Kraus A, Warnock DG, Wallace E. Current and investigational therapeutics for Fabry disease. *Kidney Int Rep*. 2019 Dec;5(4):407-13.
94. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, 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 Feb;91(2):284-93.
95. Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Aug;8:116.