

Série de casos e análise epidemiológica: família acometida pela doença de Fabry

Case series and epidemiological analysis: a family affected by Fabry disease

José Antonio Coba Lacle¹; Valentina de Los Angeles Lechuga de La Hoz²; Juan José Londoño Aranzazu³; Gloria Carolina Sandoval Beltrán⁴; Diana Carolina Cadena Rincón⁵; Diana Valentina Rendón Bustamante⁶; María José Segura Escobar⁷; Juan Felipe Hernández Lagos⁸; Cristiano Trindade⁹

Resumo

Introdução: A doença de Fabry (DF) é uma doença lisossômica ligada ao cromossomo X causada por variantes patogênicas no gene GLA, com redução da atividade da alfa-galactosidase A e acúmulo progressivo de globotriaosilceramida e globotriaosil esfingosina. A ampla heterogeneidade fenotípica, inclusive dentro de uma mesma família, favorece atraso diagnóstico e dano irreversível de órgãos-alvo. **Objetivo:** descrever dois casos de DF em pai e filha pertencentes a uma família de Armenia, Quindío, Colômbia, e realizar análise epidemiológica

¹Médico Pediatra Subespecialista em Doenças Raras.- HPP

Mestre em Genética – Universidad Simón Bolívar - Doutorando em Ciências da Saúde – PUC-PR

Professor Universidad Alexander Von Humboldt- Armenia, Colômbia <https://lattes.cnpq.br/8374765335390438> -

ORCID: 0000-0002-3955-6183 - josecobapediatra@gmail.com

²Médico General - ORCID: 0009-0007-3004-6551 - Universidad libre Barranquilla - valentinalechugadelahoz@gmail.com

³Médico general - ORCID <https://orcid.org/0009-0007-8897-5812> - Universidad Libre - Seccional Cali, Colômbia - londonoaranzazu@gmail.com

⁴Médico general - ORCID: 0009-0002-6101-6199 - Universidad Libre – Sede Barranquilla, Colômbia - 11gloria.sandoval@gmail.com

⁵Médico General - Universidad De Santander - <https://orcid.org/0009-0009-7581-3261> - Buc17181014@mail.udes.edu.co

⁶Médico general - ORCID: 0000-0002-0541-083X - Universidad Alexander von Humboldt - dvr611@gmail.com

⁷Médica general - ORCID: 0009-0009-5167-8755 - Corporación universitaria empresarial Alexander von humboldt - majocgura@gmail.com

⁸Médico general - <https://orcid.org/0009-0003-9970-4103> - juan.hl2001@yahoo.com

⁹Phd - Doutor em Genética e Biologia Molecular - ORCID: 0000-0002-6128-5025 - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS, Brasil - cristiano.trindade17@gmail.com

intrafamiliar dos dados clínicos, sociodemográficos, assistenciais e de conhecimento sobre a doença registrados na investigação original. Métodos: série de casos retrospectiva derivada de tese de mestrado concluída em 2019, complementada por reanálise descritiva do questionário familiar e atualização dirigida da literatura até setembro de 2026. Devido a inconsistências internas nos denominadores do heredograma da fonte, a análise epidemiológica quantitativa foi restrita às tabelas do questionário, que apresentam denominador consistente de nove participantes. Resultados: o Caso 1, homem de 52 anos, apresentava sintomas neuropáticos desde a infância e recebeu diagnóstico enzimático apenas em 2013, já na vida adulta; evoluiu com eventos cerebrovasculares isquêmicos, cardiomiopatia, arritmias, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e comprometimento vascular/linfático periférico, mantendo função renal relativamente preservada no período documentado. O Caso 2, mulher de 20 anos, foi identificada aos 14 anos por rastreamento em cascata e permaneceu sem manifestações clínicas maiores até 2019; apresentava a variante GLA c.298A>T (p.Arg100Ter) e lyso-Gb3 elevada. A reavaliação molecular atualizada mostra que essa variante é classificada como patogênica/provavelmente patogênica, contrariando a interpretação original de possível não patogenicidade. Entre nove familiares avaliados, 55,6% eram homens, a idade média foi 46,3 anos, 77,8% haviam recebido terapia de reposição enzimática, 55,6% realizavam acompanhamento com alguma especialidade e somente um havia sido acompanhado por genética médica. Hipertensão arterial ocorreu em 44,4%; insuficiência renal, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral foram relatados por 22,2% cada. O desempenho médio no instrumento de conhecimento foi 17,73 de 46 respostas corretas, aproximadamente 38,5%. Conclusão: a família demonstra de modo particularmente claro o espectro intrafamiliar da DF, o custo clínico do atraso diagnóstico e o benefício epidemiológico do rastreamento em cascata. Os achados também evidenciam lacunas de seguimento especializado e de educação em saúde. A interpretação molecular contemporânea reforça que ausência de sintomas em mulher jovem com variante truncante patogênica não equivale a ausência de doença e exige vigilância longitudinal individualizada.

Palavras-chave: doença de Fabry; alfa-galactosidase A; GLA; série de casos; rastreamento em cascata; epidemiologia familiar; doenças raras.

Abstract

Introduction: Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal disorder caused by pathogenic variants in the *GLA* gene, resulting in reduced alpha-galactosidase A activity and progressive accumulation of globotriaosylceramide and globotriaosylsphingosine. The broad phenotypic heterogeneity, including within the same family, contributes to diagnostic delay and irreversible target-organ damage. **Objective:** To describe two cases of FD in a father and daughter from a family in Armenia, Quindío, Colombia, and to conduct an intrafamilial epidemiological analysis of the clinical, sociodemographic, healthcare-related, and disease-knowledge data recorded in the original investigation. **Methods:** A retrospective case series derived from a master's thesis completed in 2019, complemented by a descriptive reanalysis of the family questionnaire and a targeted update of the literature through September 2026. Due to internal inconsistencies in the pedigree denominators in the source, the quantitative epidemiological analysis was restricted to the questionnaire tables, which consistently reported a denominator of nine participants. **Results:** Case 1, a 52-year-old man, had experienced neuropathic symptoms since childhood and received an enzymatic diagnosis only in 2013, during adulthood. He subsequently developed ischemic cerebrovascular events, cardiomyopathy, arrhythmias, coronary artery disease, heart failure with reduced ejection fraction, and peripheral vascular/lymphatic involvement, while maintaining relatively preserved renal function during the documented period. Case 2, a 20-year-old woman, was identified at 14 years of age through cascade screening and remained free of major clinical manifestations through 2019. She carried the *GLA* variant c.298A>T (p.Arg100Ter) and had elevated lyso-Gb3 levels. Updated molecular reassessment indicates that this variant is classified as pathogenic/likely pathogenic, contradicting the original interpretation of possible non-pathogenicity. Among the nine family members evaluated, 55.6% were male, the mean age was 46.3 years, 77.8% had received enzyme replacement therapy, 55.6% were undergoing follow-up with at least one medical specialty, and only one had been followed by a medical genetics specialist. Hypertension occurred in 44.4% of participants; renal failure, heart failure, and stroke were each reported in 22.2%. The mean performance on the knowledge assessment instrument was 17.73 out of 46 correct responses, corresponding to approximately 38.5%. **Conclusion:** This family illustrates particularly clearly the intrafamilial spectrum of FD, the clinical burden of diagnostic delay, and the epidemiological benefit of cascade screening. The findings also highlight gaps in specialized follow-up and health education. Contemporary

molecular interpretation further reinforces that the absence of symptoms in a young woman carrying a pathogenic truncating variant does not equate to the absence of disease and warrants individualized longitudinal surveillance.

Keywords: Fabry disease; alpha-galactosidase A; *GLA*; case series; cascade screening; familial epidemiology; rare diseases.

1. Introdução

A doença de Fabry (DF; OMIM 301500) é uma doença de depósito lisossômico ligada ao cromossomo X, causada por variantes patogênicas no gene *GLA*, localizado em Xq22.1. A deficiência da enzima alfa-galactosidase A compromete a degradação de glicoesfingolípídios e favorece o acúmulo intracelular de globotriaosilceramida (Gb3/GL-3) e de seu derivado desacetilado, a globotriaosilesfingosina (lyso-Gb3), com repercussões vasculares, renais, cardíacas, neurológicas, cutâneas, oftalmológicas, auditivas e gastrointestinais [1-6].

O fenótipo clássico tende a iniciar na infância ou adolescência, particularmente em homens com atividade enzimática muito baixa, com dor neuropática/acroparestesias, crises desencadeadas por exercício ou temperatura, hipoidrose, angioqueratomas e alterações oculares; com a progressão da doença, podem surgir albuminúria e doença renal crônica, hipertrofia e fibrose miocárdica, distúrbios de condução e arritmias, insuficiência cardíaca e eventos cerebrovasculares [3-9]. Entretanto, a DF não pode ser entendida como uma doença exclusivamente masculina. Mulheres heterozigotas podem variar de assintomáticas ou oligossintomáticas a fenótipos multissistêmicos graves, e a atividade da alfa-galactosidase A pode situar-se na faixa normal; por isso, o diagnóstico em mulheres depende especialmente da identificação de uma variante patogênica em *GLA*, integrada ao fenótipo, biomarcadores e avaliação de órgãos-alvo [2,3,10,11].

O atraso diagnóstico permanece um problema central. No Fabry Registry, os sintomas iniciaram em mediana aos 9 anos em homens e 13 anos em mulheres, enquanto o diagnóstico ocorreu em mediana aos 23 e 32 anos, respectivamente [7]. Em uma doença na qual parte do dano renal, cardíaco e neurológico pode se tornar irreversível, o reconhecimento de um caso índice deve desencadear aconselhamento genético e rastreamento em cascata dos familiares em risco [5,12-16]. Estudos contemporâneos de rastreamento familiar mostram que cada caso índice

pode revelar múltiplos parentes afetados e antecipar substancialmente a idade do diagnóstico [14-16].

Na América Latina, barreiras de acesso a diagnóstico molecular, biomarcadores, especialistas e terapias específicas ainda contribuem para trajetórias assistenciais fragmentadas [1]. No Brasil, o consenso da Sociedade Brasileira de Nefrologia enfatiza o papel da confirmação molecular, do lyso-Gb3, da avaliação sistemática de órgãos-alvo e do acompanhamento multiprofissional, com especial atenção às particularidades diagnósticas das mulheres [2]. Nesse contexto, séries familiares continuam sendo relevantes não para estimar prevalência populacional, mas para demonstrar heterogeneidade fenotípica, atraso diagnóstico, padrão de agregação ligado ao X, rendimento do rastreamento em cascata e necessidades assistenciais não atendidas.

O objetivo deste estudo é reapresentar, em formato de série de casos, dois membros de uma família colombiana com DF descritos em uma tese de mestrado de 2019 e integrar esses casos a uma análise epidemiológica intrafamiliar dos participantes avaliados por questionário. Uma atualização crítica da interpretação molecular e clínica foi incorporada para evitar a reprodução de conceitos que mudaram desde a investigação original, especialmente quanto à variante GLA c.298A>T (p.Arg100Ter) e ao significado da ausência de sintomas em mulheres heterozigotas.

2. Métodos

2.1 Desenho e fonte dos dados

Trata-se de uma série de dois casos, pai e filha, associada a uma análise epidemiológica descritiva intrafamiliar. A fonte primária foi a dissertação de mestrado “Reporte de caso: familia que padece enfermedad de Fabry. Análisis de su expresión clínica”, concluída em 2019. A investigação original foi observacional, descritiva, transversal e não experimental. Os dados clínicos foram obtidos mediante história clínica, exame físico e revisão de exames diagnósticos prévios, após consentimento informado. A situação clínica descrita neste manuscrito corresponde ao período documentado até julho de 2019; nenhum achado posterior foi presumido.

Os dois casos foram identificados a partir de rastreamento familiar iniciado em 2013 após o diagnóstico de DF em um parente com doença renal terminal. Para preservar a

confidencialidade, não são apresentados nomes, documentos, contatos ou outros identificadores pessoais. Os pacientes são denominados Caso 1 e Caso 2.

2.2 Análise epidemiológica intrafamiliar

A investigação original aplicou um questionário a familiares com diagnóstico de DF para caracterizar dados sociodemográficos, idade ao diagnóstico, situação profissional, acompanhamento por especialidades, tratamento, problemas de saúde, percepção da gravidade dos sintomas e conhecimento sobre a doença. As tabelas da tese apresentam consistentemente nove participantes; por esse motivo, $n=9$ foi adotado como denominador da análise quantitativa. Frequências absolutas e relativas foram recalculadas a partir dos números tabulados. Para proporções selecionadas, foram calculados intervalos de confiança de 95% pelo método de Wilson, apropriado para amostras pequenas.

A fonte apresenta denominadores discordantes em diferentes seções do heredograma e da discussão: 23 familiares com 13 diagnosticados na seção de métodos; 32 familiares com 12 afetados na figura de fluxo; e menção narrativa a questionário aplicado a oito dos 12 afetados, apesar de as tabelas somarem nove indivíduos. Em razão dessas inconsistências e da seleção da família a partir de um caso índice, não foi calculada prevalência intrafamiliar nem proporção de penetrância. O termo “análise epidemiológica” é empregado aqui em sentido descritivo, limitado ao grupo familiar efetivamente documentado.

2.3 Atualização bibliográfica e molecular

Foi realizada atualização dirigida da literatura até setembro de 2026, priorizando consensos, diretrizes, registros internacionais, estudos de rastreamento familiar e bases de variantes. A nomenclatura da variante do Caso 2 foi normalizada para NM_000169.3(GLA):c.298A>T, NP_000160.1:p.Arg100Ter (p.R100*). A classificação atual foi consultada no ClinVar, que registra a variante como patogênica/provavelmente patogênica, com múltiplos submetentes e sem conflito de classificação [17]. Esse dado foi incorporado apenas à interpretação contemporânea; os achados clínicos e laboratoriais dos casos permanecem os da fonte de 2019.

3. Resultados

3.1 Caso 1

Homem de 52 anos em 2019, pai do Caso 2. Desde a infância apresentava episódios espontâneos de parestesias e dor em membros superiores e inferiores, câimbras, fadiga e sensação intensa de queimação em membros inferiores, além de redução progressiva da acuidade visual. Os sintomas interferiram em atividades escolares, laborais, esportivas e cotidianas. Ao longo dos anos foi avaliado por diferentes especialidades sem diagnóstico etiológico, recebeu múltiplos tratamentos e chegou a ser encaminhado, juntamente com irmãos sintomáticos, à psicologia por suspeita de simulação de dor. Essa trajetória é compatível com a conhecida “odisseia diagnóstica” da DF, na qual manifestações neuropáticas precoces podem ser atribuídas a diagnósticos alternativos durante anos ou décadas [3,7,18,19].

Em 1997 foi submetido a safenectomia bilateral por insuficiência venosa periférica grave associada a câimbras intensas. No período pós-operatório desenvolveu comprometimento linfático progressivo descrito como elefantíase. Em 2011 apresentou espondilite infecciosa tratada com ceftriaxona por 21 dias, com dor lombossacra importante, aproximadamente 45 dias de repouso e uso de cadeira de rodas por cerca de seis meses, seguido de reabilitação física.

Em 2013, um primo materno apresentou doença renal terminal em idade jovem, necessitou de transplante renal e teve investigação compatível com DF. A partir desse caso índice foi iniciado rastreamento da família. Em 20 de junho de 2013, o Caso 1 apresentou atividade de alfa-galactosidase A de 0,23 nmol/mg de proteína/h, resultado interpretado como diagnóstico enzimático de DF. O relato não documenta, para o Caso 1, a variante molecular específica em GLA.

Poucos meses após o diagnóstico, em setembro de 2013, o paciente apresentou acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, com vertigem, marcha hemiplégica, bradilalia e bradipsiquia, necessitando de aproximadamente três meses de reabilitação. Em dezembro de 2013 apresentou novo episódio neurológico transitório, com afasia e desvio de comissura labial, compatível com ataque isquêmico transitório. Em abril de 2018, ressonância magnética do encéfalo demonstrou múltiplas lesões de substância branca atribuídas a microangiopatia, lesões isquêmicas sequelares occipitoparietais direitas e alterações de sinal em pulvinares e putâmens. O envolvimento cerebrovascular é uma complicação reconhecida da DF e pode ocorrer em idade relativamente jovem [3-6,8].

Em 8 de janeiro de 2014 procurou atendimento por vertigem intensa, dor precordial típica irradiada para dorso e membro superior esquerdo, sudorese fria, astenia e adinamia, recebendo diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. O cateterismo daquela ocasião não identificou lesões coronarianas significativas. Nos anos seguintes, entretanto, surgiram alterações estruturais e elétricas progressivas. Ecocardiograma de março de 2018 descreveu cardiomiopatia hipertrófica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 64%, insuficiência mitral grau II e insuficiência tricúspide grau I. Holter de junho de 2018 evidenciou extrassístoles atriais, bigeminismo, taquicardias atriais não sustentadas, bradicardia sinusal durante o sono, pausas inferiores a três segundos e resposta cronotrópica reduzida. Eletrocardiograma de setembro de 2018 mostrou bradicardia sinusal de 47 bpm e extrassístoles ventriculares monomórficas ocasionais.

A lyso-Gb3 medida em outubro de 2018 foi 41,0 ng/mL, acima do valor de referência registrado na fonte (<5 ng/mL). Em 31 de outubro de 2018, novo cateterismo identificou lesão de 75% no terço médio da artéria descendente anterior, com 28 mm de extensão, tratada com dois stents farmacológicos. Em janeiro de 2019 ocorreu novo episódio de dor precordial com diagnóstico clínico de síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento; cateterismo em 31 de janeiro mostrou stents prévios e ausência de novas lesões coronarianas significativas. Ecocardiograma de 28 de janeiro de 2019 demonstrou dilatação biatrial acentuada, hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, aspecto granular/hiperecogênico septal descrito em associação com DF, alterações segmentares de contratilidade e FEVE de 35%, além de disfunção ventricular direita leve. Esses achados se inserem no espectro cardíaco conhecido da DF, que inclui hipertrofia, fibrose, arritmias, distúrbios de condução, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares [4,5,8,20].

A investigação vascular também documentou dilatação da aorta torácica em angiotomografia de maio de 2018, com medidas de 40 mm na região ânulo-aórtica, 54 mm na junção sinotubular e nos seios de Valsalva, 40 mm na aorta ascendente e 30 mm na aorta descendente. Dopplers de membros inferiores em 2015 e 2018 mostraram fluxo filiforme na artéria dorsal do pé esquerdo, interpretado como possível vasoespasma, em contexto de linfedema/elefantíase. Em 2015 o paciente havia sofrido queda ocupacional de um terceiro andar, com fraturas de escafoide, calcâneo e tálus direito, traumatismo cranioencefálico moderado, fraturas de três arcos costais e entorses de ombro e joelho. A osteossíntese foi realizada após

período prolongado de manejo conservador; posteriormente houve dor local e retirada do material. A fonte original atribuiu a complicação ortopédica à microangiopatia da DF, mas essa relação causal não pode ser estabelecida com os dados disponíveis e deve ser considerada apenas uma hipótese, diante da coexistência de trauma grave e comprometimento vascular/linfático periférico.

Na avaliação nefrológica de outubro de 2018, a função renal estava descrita como preservada, em torno de 70 mL/min, com proteinúria mínima. Exames de julho de 2019 registraram hemograma, função hepática, função renal, perfil lipídico, glicemia, urina e função tireoidiana sem alterações relevantes. Assim, apesar de a tese classificar o paciente como portador de nefropatia relacionada à DF, não há na documentação apresentada evidência de doença renal avançada no período analisado.

O tratamento específico foi descrito como terapia de reposição enzimática (TRE) na dose de 1 mg/kg, total de 60 mg intravenosos a cada 14 dias. A dose e o esquema são compatíveis com agalsidase beta, embora a tese utilize em alguns trechos nomenclatura incorreta para a enzima. Também fazia uso de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, espironolactona, carvedilol e atorvastatina. A TRE com alfa-galactosidase recombinante integra o tratamento específico da DF e deve ser combinada ao manejo convencional de complicações cardiovasculares, renais, neurológicas e outras, com decisão individualizada conforme fenótipo, estágio de doença e diretrizes vigentes [2,4-6,21-23].

3.2 Caso 2

Mulher de 20 anos em 2019, filha do Caso 1. Foi identificada aos 14 anos durante o rastreamento em cascata iniciado após o diagnóstico do familiar com doença renal terminal. A história clínica não registrava dor neuropática, intolerância térmica, hipoidrose, angioqueratomas, sintomas renais, cardíacos ou neurológicos típicos. Em 18 de julho de 2013 foi identificada a variante heterozigota GLA c.298A>T (p.Arg100Ter), localizada no éxon 2.

A investigação interdisciplinar entre 2013 e 2014 mostrou audiometria normal, espirometria normal, Holter com ritmo sinusal e arritmia sinusal respiratória, ecocardiograma com cavidades e função globais preservadas e FEVE de 58%, embora com discreta redução do strain longitudinal global. A ressonância magnética cardíaca não mostrou cardiomiopatia hipertrófica nem realce tardio anormal, e a ressonância de encéfalo não evidenciou infartos lacunares ou alterações de sinal relevantes. A avaliação oftalmológica identificou

miopia/astigmatismo, não considerada manifestação de DF. A eletroneuromiografia foi descrita como anormal, compatível com neuropatia de fibras alfa e beta em membros inferiores, achado subclínico que merece interpretação cautelosa na ausência de correlação clínica detalhada.

A lyso-Gb3 foi registrada na discussão da tese em 6,6 ng/mL, acima do limite de referência informado ($\leq 3,2$ ng/mL). Os exames laboratoriais de julho de 2019 foram descritos como normais, incluindo função renal, perfil lipídico, glicemia, urina e função tireoidiana. Até o encerramento da observação, a paciente não utilizava TRE e não mantinha seguimento regular por decisão própria.

A interpretação genética original precisa ser revista. O estudo de 2019 descreveu a variante como “de novo”, “não previamente relatada” e posteriormente sugeriu ausência de patogenicidade em razão do fenótipo assintomático. Atualmente, o ClinVar classifica NM_000169.3(GLA):c.298A>T (p.Arg100Ter) como patogênica/provavelmente patogênica [17]. Trata-se de uma variante nonsense que introduz códon de parada prematuro, mecanismo compatível com perda de função de GLA, mecanismo estabelecido de DF [17,24,25]. Portanto, ausência de lesão orgânica maior aos 20 anos não sustenta classificação benigna. Em mulheres, a expressão clínica é variável e pode surgir tardiamente, razão pela qual o acompanhamento longitudinal de coração, rins, sistema nervoso, audição, olhos e biomarcadores permanece indicado [2,3,10,11].

A designação “de novo” também não pode ser confirmada a partir da tese. O Caso 1, pai da paciente, tinha diagnóstico de DF, mas a variante molecular paterna não foi documentada. Em herança ligada ao X, um pai afetado transmite seu cromossomo X a todas as filhas; assim, a origem da variante da filha só pode ser estabelecida mediante comparação molecular entre os familiares. Na ausência desse dado, o termo adequado é “variante identificada no Caso 2, com origem parental não comprovada no documento-fonte”.

3.3 Análise epidemiológica intrafamiliar

As tabelas do questionário permitiram reconstruir uma amostra de nove familiares com DF. Cinco eram homens (55,6%) e quatro mulheres (44,4%). A idade variou de 20 a 79 anos, com média de 46,3 anos e desvio-padrão de 17,8 anos. Quanto à escolaridade, quatro participantes tinham ensino secundário (44,4%), quatro ensino superior (44,4%) e um sabia apenas ler e escrever (11,1%). Quatro eram solteiros (44,4%), três casados (33,3%) e dois separados (22,2%). Três estavam profissionalmente ativos, dois desempregados, dois

incapacitados e dois eram estudantes. As ocupações registradas incluíram trabalho doméstico, estudante universitário, auxiliar de enfermagem, marceneiro, trabalhador da construção civil e comércio.

A idade ao diagnóstico variou de 14 a 73 anos, com média de 40,3 anos e desvio-padrão de 17,8 anos. Todos os participantes relataram história familiar de DF, achado esperado em uma amostra formada por rastreamento de uma única família. O fato de a maior parte dos diagnósticos ter ocorrido em torno do mesmo período, após a identificação de um familiar gravemente afetado, evidencia o papel do rastreamento em cascata: indivíduos que permaneciam não diagnosticados em diferentes faixas etárias foram detectados simultaneamente. Em séries externas, o rastreamento familiar identificou 165 novos casos entre 331 parentes de risco de 83 probandos, enquanto a experiência dinamarquesa encontrou 97 familiares com variante patogênica em 26 famílias e demonstrou idade média ao diagnóstico substancialmente menor nos parentes rastreados do que nos casos índices [14,15].

Cinco dos nove familiares realizavam acompanhamento com pelo menos uma especialidade médica (55,6%; IC95% de Wilson 26,7-81,1), enquanto quatro não realizavam seguimento especializado. Cardiologia foi registrada em quatro participantes, clínica médica em três, nefrologia e neurologia em dois cada, e ortopedia, psicologia e genética médica em apenas um participante cada. A baixa frequência de genética médica é particularmente relevante em uma doença ligada ao X na qual aconselhamento genético, interpretação de variantes, planejamento reprodutivo e rastreamento familiar constituem componentes centrais do cuidado [3,12].

Sete dos nove indivíduos haviam recebido TRE (77,8%; IC95% 45,3-93,7), enquanto dois não haviam recebido tratamento específico; os dois sem tratamento eram também os que se declaravam sem problemas de saúde. A frequência de TRE nessa pequena amostra não deve ser interpretada como estimativa regional de acesso, mas demonstra que o diagnóstico familiar levou a tratamento específico em parte substancial dos parentes identificados.

Na classificação tabulada da gravidade, cinco participantes descreveram sintomas leves (55,6%), nenhum moderados, dois graves (22,2%) e dois ausência de sintomas (22,2%). Os problemas de saúde mais frequentes foram hipertensão arterial em quatro indivíduos (44,4%; IC95% 18,9-73,3), dor inexplicada em membros em três (33,3%) e dores/câimbras musculares em três (33,3%). Insuficiência renal, insuficiência cardíaca e AVC foram relatados por dois participantes cada (22,2%); anidrose, opacidades oculares e angioqueratomas, por um

participante cada (11,1%). A coexistência, em uma mesma família, de indivíduos assintomáticos, casos com sintomas periféricos leves e casos com comprometimento multissistêmico grave é coerente com a heterogeneidade intrafamiliar já descrita na literatura [11,26].

O questionário continha um bloco de 46 itens de conhecimento. O número de respostas corretas por participante variou de 14 a 22, com média de 17,73, desvio-padrão de 3,43 e moda de 14; isso corresponde a aproximadamente 38,5% de acertos médios. Considerando todas as respostas agregadas, a tese relata 38% corretas, 28% incorretas e 34% “não sei”. Esse padrão aponta para um déficit relevante de conhecimento objetivo, apesar da longa convivência familiar com a doença.

A variável “necessidade percebida de mais informação” contém uma inconsistência documental importante: o texto narrativo afirma que 100% dos participantes declararam não necessitar de mais informação, enquanto a tabela correspondente registra nove respostas na linha rotulada “Sim” e nenhuma em “Não”. Por esse motivo, essa variável não foi utilizada como resultado quantitativo principal. Ainda assim, a combinação entre baixo desempenho objetivo no teste e a narrativa de autopercepção de conhecimento suficiente sugere uma possível discrepância entre conhecimento percebido e conhecimento mensurado, hipótese que deverá ser confirmada com instrumento validado em estudos futuros.

4. Discussão

Esta série familiar ilustra três fenômenos centrais da epidemiologia clínica da DF: atraso diagnóstico prolongado em um homem com sintomas clássicos desde a infância, detecção pré-sintomática de uma mulher jovem por rastreamento em cascata e elevada variabilidade de expressão clínica entre parentes. A comparação entre pai e filha é particularmente informativa. O Caso 1 percorreu décadas entre as primeiras manifestações neuropáticas e o diagnóstico, enquanto o Caso 2 foi identificado aos 14 anos antes de desenvolver comprometimento orgânico maior. Esse contraste não demonstra, por si só, benefício terapêutico, mas mostra o que o rastreamento familiar modifica de forma objetiva: a idade e o estágio clínico em que a pessoa entra no sistema de cuidado [7,14-16].

A história do Caso 1 é compatível com o fenótipo multissistêmico da DF. Dor neuropática iniciada na infância, episódios cerebrovasculares, alterações cardíacas progressivas e comprometimento vascular periférico apareceram em sequência ao longo da vida. Grandes registros demonstram que homens com DF podem desenvolver complicações renais,

cerebrovasculares e cardiovasculares ainda na idade adulta jovem ou de meia-idade, e que hipertensão, hipertrofia ventricular e doença renal aumentam o risco de eventos [7-9,20]. Em dados de mortalidade do Fabry Registry, doença cardiovascular foi a principal causa de morte registrada, frequentemente coexistindo com disfunção renal importante [8]. Uma coorte contemporânea também confirma que eventos cardiovasculares continuam relevantes mesmo na era de terapias específicas, reforçando a necessidade de prevenção e seguimento de longo prazo [27].

No Caso 1, a cardiopatia não deve ser reduzida a um único mecanismo. A DF pode causar hipertrofia, fibrose, disfunção diastólica, alterações de condução, bradiarritmias e taquiarritmias; ao mesmo tempo, esse paciente desenvolveu doença coronariana aterosclerótica focal tratada com stents. Portanto, os episódios de síndrome coronariana devem ser interpretados no contexto de uma combinação potencial de cardiomiopatia de Fabry, alterações microvasculares, fatores hemodinâmicos e doença arterial coronariana adquirida, sem atribuição monocausal automática [4,5,20]. A queda da FEVE para 35% em 2019 e as alterações segmentares documentam doença cardíaca avançada no período descrito, condição em que a prevenção de dano adicional e o manejo cardiológico convencional permanecem essenciais mesmo sob TRE [2,4-6].

O comprometimento cerebrovascular do Caso 1 também está alinhado à história natural da DF. AVC precoce ou de etiologia incomum é um sinal de alerta reconhecido, e a combinação de lesões microangiopáticas na ressonância com eventos isquêmicos clínicos reforça a natureza sistêmica da doença [3,5,6]. Por outro lado, a função renal relativamente preservada em 2018-2019 demonstra que a progressão dos diferentes órgãos não é necessariamente paralela. A DF pode apresentar carga cardíaca ou neurológica importante mesmo antes de insuficiência renal avançada, e o fenótipo individual deve ser caracterizado por sistemas, não por um marcador isolado [1-6].

O Caso 2 exige atenção conceitual especial. Historicamente, mulheres com variantes em GLA foram frequentemente chamadas de “portadoras”, sugerindo risco clínico limitado. Dados acumulados mostram que essa visão é inadequada: mulheres heterozigotas são pacientes em risco de manifestações clínicas e de dano de órgãos-alvo, com grande variabilidade atribuída a fatores como inativação do cromossomo X e outros modificadores [10,11]. A atividade enzimática pode ser normal, e mesmo lyso-Gb3 tem sensibilidade limitada para excluir doença em mulheres; por isso, genótipo e avaliação longitudinal são fundamentais [2,3,10].

A atualização da variante c.298A>T (p.Arg100Ter) modifica uma das conclusões mais importantes da tese original. O ClinVar registra atualmente classificação patogênica/provavelmente patogênica, e o mecanismo molecular é biologicamente plausível: uma variante nonsense precoce tende a produzir proteína truncada ou degradação do transcrito, e variantes de perda de função em GLA são causa estabelecida de DF [17,24,25]. A literatura sobre variantes incertas reforça justamente a necessidade de não utilizar ausência de sintomas isoladamente para classificar patogenicidade; interpretação deve integrar tipo de variante, dados funcionais, segregação, biomarcadores, fenótipo e evidência populacional [28,29]. Em consequência, o Caso 2 deve ser entendido como mulher heterozigota com variante patogênica/provavelmente patogênica e fenótipo clinicamente pouco expressivo até os 20 anos, e não como portadora de “mutação não patológica”.

A lyso-Gb3 discretamente elevada no Caso 2 também é coerente com essa reinterpretação, embora nenhum biomarcador isolado defina prognóstico. Estudos de variantes de início tardio mostram que concentrações menores de lyso-Gb3 podem coexistir com doença clinicamente relevante ao longo da vida [29,30]. O achado reforça a necessidade de acompanhamento, mas não permite prever quando ou se haverá comprometimento significativo de cada órgão.

Do ponto de vista epidemiológico, o achado mais acionável da família é o rendimento do rastreamento em cascata. Em doenças raras ligadas ao X, a prevalência populacional não pode ser inferida a partir de famílias altamente selecionadas; contudo, uma vez estabelecido o diagnóstico molecular do caso índice, a probabilidade pré-teste nos parentes biologicamente relacionados aumenta de forma marcante e justifica uma estratégia sistemática de aconselhamento e testagem [12-16]. A experiência dinamarquesa, por exemplo, mostrou que familiares identificados por cascata receberam diagnóstico em média cerca de 16 anos antes dos casos índices [15]. No conjunto russo, 165 parentes adicionais foram diagnosticados a partir de 83 probandos [14]. Esses dados ajudam a interpretar o que ocorreu na família colombiana: o diagnóstico de um indivíduo com doença renal terminal transformou um evento clínico isolado em oportunidade de identificação de múltiplos parentes em diferentes estágios de doença.

O conjunto de nove questionários sugere ainda uma lacuna de educação em saúde. A média de 17,73 respostas corretas em 46 itens é baixa para uma população já diagnosticada e majoritariamente exposta ao sistema de saúde. O fato de apenas um participante ter acompanhamento por genética médica chama atenção, embora a amostra seja pequena e não

permita inferir disponibilidade regional de serviços. Recomendações contemporâneas enfatizam aconselhamento genético, seguimento multidisciplinar e educação continuada como componentes do cuidado, incluindo avaliação cardiovascular, renal, neurológica, audiológica, oftalmológica e psicossocial [1-5,12].

A análise do componente ortopédico merece maior cautela do que a conclusão original da tese. O Caso 1 apresentava trauma de alta energia, atraso importante até a cirurgia, insuficiência venosa prévia, linfedema grave e comprometimento vascular periférico. Embora a DF possa participar de disfunção vascular e haja plausibilidade para cicatrização prejudicada em contexto de microangiopatia, os dados disponíveis não demonstram que a retirada do material de osteossíntese tenha sido causada pela DF. Em uma série de casos, distinguir associação temporal de causalidade é essencial para evitar conclusões excessivas.

A TRE deve ser interpretada de forma igualmente equilibrada. Ensaios iniciais demonstraram redução de depósitos de Gb3 e benefícios em desfechos intermediários, e consensos posteriores sustentaram o uso de agalsidase alfa ou beta em pacientes selecionados, idealmente antes de dano irreversível [21-23]. Entretanto, registros e revisões mostram que pacientes com doença avançada podem continuar apresentando eventos apesar da terapia, e a magnitude do benefício depende do fenótipo, momento de início, órgão-alvo e tratamento concomitante [1,4-6,23]. Assim, no Caso 1, não é possível atribuir a evolução subsequente exclusivamente ao sucesso ou à falha da TRE; o dado principal é que o tratamento foi iniciado após décadas de sintomas e já em contexto de doença multissistêmica.

O rastreamento neonatal para DF vem sendo implementado em alguns países e pode reduzir a idade de identificação, mas também amplia a detecção de variantes de início tardio e variantes de significado incerto, criando desafios de aconselhamento, seguimento e definição do momento terapêutico [31]. Portanto, embora a tese original recomendasse rastreamento universal como política imediata, a posição mais adequada é reconhecer que programas neonatais devem ser avaliados dentro de políticas nacionais, capacidade confirmatória, aconselhamento genético, infraestrutura de seguimento e critérios claros de classificação de variantes.

No contexto latino-americano, a família estudada também exemplifica desafios estruturais descritos em revisões recentes: diagnóstico dependente de um evento índice grave, fragmentação do acompanhamento, baixa participação de genética médica e necessidade de coordenação longitudinal entre cardiologia, nefrologia, neurologia, pediatria/medicina interna e genética [1,2].

Em doenças raras, o ganho potencial de uma estratégia familiar é duplo: identifica precocemente indivíduos em risco e concentra recursos diagnósticos em uma população com probabilidade pré-teste elevada.

5. Limitações

Este estudo possui limitações importantes. Primeiro, é uma análise retrospectiva de uma tese de 2019, com dados clínicos encerrados em julho daquele ano; portanto, o manuscrito não descreve a evolução atual dos pacientes. Segundo, a série contém apenas dois casos e o componente epidemiológico baseia-se em nove questionários de uma única família, o que impede generalização para Armenia, Quindío, Colômbia ou América Latina. Terceiro, a família foi selecionada após um diagnóstico índice e, por definição, não constitui amostra populacional.

Quarto, há inconsistências internas na fonte original: o número total de familiares e de afetados varia entre seções; a discussão menciona oito questionários, enquanto as tabelas somam nove; a distribuição narrativa de gravidade dos sintomas não corresponde aos números da tabela; e a variável sobre necessidade de informação apresenta rotulagem tabular incompatível com o texto. Para reduzir o viés, esta reanálise privilegiou contagens brutas tabuladas consistentes e excluiu inferências que dependiam de denominadores contraditórios. Quinto, o questionário de conhecimento foi elaborado para o estudo e não havia sido previamente validado, de modo que seu escore deve ser interpretado como medida exploratória.

Sexto, o diagnóstico molecular específico do Caso 1 não foi documentado no material analisado, o que impede demonstrar segregação da variante p.Arg100Ter entre pai e filha e impede confirmar a alegação original de origem de novo no Caso 2. Sétimo, não há documentação suficiente para estabelecer causalidade entre DF e a complicação ortopédica pós-traumática do Caso 1. Por fim, a atualização bibliográfica e molecular realizada para este artigo é dirigida e não constitui revisão sistemática.

6. Conclusão

A série mostra duas faces da mesma doença dentro de uma família: um homem com sintomas desde a infância, diagnóstico tardio e comprometimento cardiovascular e cerebrovascular expressivo, e uma mulher identificada na adolescência por rastreamento familiar, ainda sem lesão orgânica maior documentada aos 20 anos. Esse contraste resume o valor clínico e

epidemiológico do rastreamento em cascata: deslocar o diagnóstico de uma fase de complicações para uma fase de vigilância e prevenção.

A reanálise dos nove questionários evidencia carga multissistêmica relevante, uso frequente de TRE, seguimento especializado incompleto e baixo desempenho em conhecimento objetivo sobre a doença. Esses achados sustentam a necessidade de assistência multidisciplinar, aconselhamento genético estruturado e educação em saúde adaptada às lacunas de cada família. A discrepância entre a percepção de conhecimento e o desempenho no instrumento original merece investigação com ferramentas validadas.

A atualização molecular é decisiva: GLA c.298A>T (p.Arg100Ter) é hoje classificada como patogênica/provavelmente patogênica, e a ausência de sintomas em mulher jovem não deve ser usada para considerá-la uma variante benigna. O seguimento longitudinal de mulheres heterozigotas deve ser individualizado e baseado em genótipo, biomarcadores e avaliação seriada de órgãos-alvo. Finalmente, devido às inconsistências de denominadores na tese, os dados desta família não permitem estimar prevalência ou penetrância; sua principal contribuição é demonstrar heterogeneidade fenotípica, atraso diagnóstico, utilidade do rastreamento em cascata e necessidades assistenciais em uma doença rara ligada ao X.

Aspectos éticos

A investigação original registra obtenção de consentimento informado para participação e coleta de dados. Antes da submissão deste manuscrito a periódico, deve ser confirmado e inserido o número do parecer do comitê de ética/CEP aplicável e, quando exigido pelo periódico, a autorização específica para publicação dos casos e dos dados familiares. Nesta versão, identificadores pessoais foram omitidos.

Financiamento e conflitos de interesse

Financiamento: preencher conforme a declaração dos autores. Conflitos de interesse: preencher conforme a declaração dos autores e as exigências do periódico. A fonte original relata que o rastreamento diagnóstico familiar foi realizado em contexto de atuação de uma organização de pesquisa vinculada a programa da indústria farmacêutica; essa informação deve ser considerada na declaração de transparência caso tenha relação com o estudo ou com os autores.

Referências

1. Giugliani R, Politei J, Martins A, Murillo N, Rozenfeld P, Lopera M, et al. Expert review in diagnostic, therapeutic and follow-up of Fabry disease in Latin America based on patient care standards. *Mol Genet Metab Rep*. 2025;43:101218. doi:10.1016/j.ymgmr.2025.101218.
2. Silva CAB, Andrade LGM, Vaisbich MH, Barreto FC. Brazilian consensus recommendations for the diagnosis, screening, and treatment of individuals with Fabry disease: Committee for Rare Diseases - Brazilian Society of Nephrology/2021. *J Bras Nefrol*. 2022;44(2):249-267. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2021-0208.
3. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. 2002 Aug 5 [updated 2024 Apr 11]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.
4. Hung CL, Wu YW, Kuo L, Sung KT, Lin HH, Chang WT, et al. 2024 Update of the TSOC Expert Consensus of Fabry Disease. *Acta Cardiol Sin*. 2024;40(5):544-568. doi:10.6515/ACS.202409_40(5).20240731A.
5. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-427. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
6. 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;91(2):284-293. doi:10.1016/j.kint.2016.10.004.
7. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):184-192. doi:10.1007/s10545-007-0521-2.
8. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009;11(11):790-796. doi:10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb.
9. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1093-1099. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.018.
10. Brand E, Linhart A, Deegan P, Jurcut R, Pisani A, Torra R, et al. Clinical management of female patients with Fabry disease based on expert consensus. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20:7. doi:10.1186/s13023-024-03500-7.
11. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016;89(1):44-54. doi:10.1111/cge.12613.
12. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555-564. doi:10.1007/s10897-013-9613-3.
13. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med*. 2015;17(5):323-330. doi:10.1038/gim.2014.120.

14. Moiseev S, Tao E, Moiseev A, Bulanov N, Filatova E, Fomin V, Germain DP. The benefits of family screening in rare diseases: genetic testing reveals 165 new cases of Fabry disease among at-risk family members of 83 index patients. *Genes (Basel)*. 2022;13(9):1619. doi:10.3390/genes13091619.
15. Effraïmidis G, Rasmussen AK, Dunoe M, Hasholt LF, Wibrand F, Sorensen SS, et al. Systematic cascade screening in the Danish Fabry Disease Centre: 20 years of a national single-centre experience. *PLoS One*. 2022;17(11):e0277767. doi:10.1371/journal.pone.0277767.
16. Teke Kisa P, Ozturk Hismi B, Kocabey M, Arslan Gulden Z, Huddam B, Ekinici S, et al. Experience with cascade screening: a comprehensive family pedigree analysis of two index patients with Fabry disease. *Am J Med Genet A*. 2024;194(7):e63552. doi:10.1002/ajmg.a.63552.
17. National Center for Biotechnology Information. ClinVar: NM_000169.3(GLA):c.298A>T (p.Arg100Ter) and Fabry disease. Accession RCV001224303.10. Updated 2026 Jul 14; last evaluated 2025 Sep 15.
18. Lidove O, Kaminsky P, Hachulla E, Leguy-Seguin V, Lavigne C, Marie I, et al. Fabry disease “The New Great Imposter”: results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet*. 2012;81(6):571-577. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01718.x.
19. Martins AM, D’Almeida V, Kyosen SO, Takata ET, Delgado AG, Gonçalves AMBF, et al. Guidelines to diagnosis and monitoring of Fabry disease and review of treatment experiences. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S19-S31.
20. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):238. doi:10.1186/s13023-022-02392-9.
21. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(21):2743-2749. doi:10.1001/jama.285.21.2743.
22. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry’s disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9-16. doi:10.1056/NEJM200107053450102.
23. Biegstraaten M, Arngrimsson 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;10:36. doi:10.1186/s13023-015-0253-6.
24. Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. *Mol Med*. 1999;5(12):806-811.
25. Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ. Fabry disease: 45 novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing the classical phenotype. *Mol Genet Metab*. 2002;76(1):23-30. doi:10.1016/S1096-7192(02)00012-4.
26. Cammarata G, Fatuzzo P, Rodolico MS, Colomba P, Sicurella L, Iemolo F, et al. High variability of Fabry disease manifestations in an extended Italian family. *Biomed Res Int*. 2015;2015:504784. doi:10.1155/2015/504784.

27. Monda E, Bakalakos A, Del Franco A, Lillo R, Meucci MC, Spinelli L, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Fabry Disease. *Circ Genom Precis Med*. 2026;19(2):e005361. doi:10.1161/CIRCGEN.125.005361.
28. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):400-408. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.001.
29. Liao HC, Hsu TR, Young L, Chiang CC, Huang CK, Liu HC, et al. Functional and biological studies of alpha-galactosidase A variants with uncertain significance from newborn screening in Taiwan. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):140-147. doi:10.1016/j.ymgme.2017.06.002.
30. Lavalley L, Thomas AS, Beaton B, Ebrahim H, Reed M, Ramaswami U, et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193550. doi:10.1371/journal.pone.0193550.
31. Gragnaniello V, Burlina AP, Commone A, Gualdi D, Puma A, Porcù E, et al. Newborn Screening for Fabry Disease: Current Status of Knowledge. *Int J Neonatal Screen*. 2023;9(2):31. doi:10.3390/ijns9020031.
32. Uribe A, Mateus HE, Prieto JC, Palacios MF, Ospina SY, Pasqualim G, et al. Identification of mutations in Colombian patients affected with Fabry disease. *Gene*. 2015;574(2):325-329. doi:10.1016/j.gene.2015.08.018.
33. 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;5(12):1447-1453. doi:10.1016/j.cgh.2007.08.012.
34. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-346. doi:10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014.