

BMJ Best Practice

Doenças do armazenamento lisossomal hereditárias comuns

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	20
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	28
Novidades	38
Acompanhamento	39
Recomendações	39
Complicações	39
Prognóstico	42
Diretrizes	43
Diretrizes de diagnóstico	43
Diretrizes de tratamento	44
Recursos online	47
Referências	48
Imagens	56
Aviso legal	61

Resumo

- ◇ Um grupo de diversos distúrbios hereditários decorrentes da deficiência de enzimas necessárias para a quebra de produtos do metabolismo intermediário.
- ◇ O diagnóstico depende de um alto índice de suspeita, e é facilmente feito por exame bioquímico ou análise mutacional. Raramente, há necessidade de biópsias de tecido para fazer o diagnóstico.
- ◇ Muitos se apresentam na primeira infância com hepatoesplenomegalia, atraso no neurodesenvolvimento, doença cardiorrespiratória, contraturas articulares e retardo do crescimento pômbero-estatural. Outros se apresentam mais tarde, na infância, com dor, aumento de órgãos, erupções cutâneas, lesões de órgãos sensoriais, anormalidades musculoesqueléticas, fraqueza muscular e atraso no neurodesenvolvimento.
- ◇ O encaminhamento precoce a um centro especializado é altamente recomendado para que pacientes e famílias possam ser avaliados por uma equipe multidisciplinar familiarizada com a doença.
- ◇ Avanços significativos no tratamento ocorreram nos últimos anos, de modo que as perspectivas para os pacientes mudaram substancialmente. Tratamentos específicos limitados a certos subtipos incluem terapia de reposição enzimática, terapia de redução de substrato e transplante de células-tronco.

Definição

Doenças do armazenamento lisossomal (DALs) são decorrentes da deficiência hereditária de uma das mais de 40 enzimas lisossomais, e causam o acúmulo de substrato não degradado em uma variedade de órgãos e tecidos.[1] [2] São distúrbios multissistêmicos e progressivos. As manifestações clínicas são diversas; a apresentação pode ocorrer na infância ou na vida adulta. Novos tratamentos, incluindo a reposição da enzima deficiente, estão mudando a história natural dessas doenças.[3] [4]

Epidemiologia

Embora individualmente raras, coletivamente as doenças do armazenamento lisossomal (DALs) têm uma frequência estimada de cerca de 1 em cada 5000 nascimentos.[5] [6]

- A doença de Gaucher é a DAL mais comum e tem uma incidência de cerca de 1/40,000 pessoas. Ela é mais comum entre pessoas de origem judaica asquenaze, entre as quais a frequência de portadores é de 1 em 15 e a incidência esperada é de 1/850 pessoas nesse grupo.[7] [8] Judeus asquenazes estão amplamente distribuídos por todo o mundo, incluindo Israel, Europa Central, EUA (especialmente Flórida e Nova York) e Reino Unido (por exemplo, norte de Londres).
- A doença de Fabry geralmente é considerada a segunda DAL mais comum, com frequência de cerca de 1/100,000 pessoas. Embora seja ligada ao sexo, mulheres heterozigotas frequentemente são sintomáticas.[9] Até 3% a 4% dos pacientes adultos do sexo masculino com acidente vascular cerebral (AVC) criptogênico ou hipertrofia ventricular esquerda inexplicada podem ter doença de Fabry atípica.[10] [11] Um estudo mostrou que 1/3200 neonatos no norte da Itália têm mutações de sentido incorreto no gene alfa-galactosidase A, mas muitos deles podem ser clinicamente silenciosos.[12] O diagnóstico muitas vezes passa despercebido na infância.[13] [14]
- A doença de Pompe tem uma frequência estimada de 1/40,000 em negros nos EUA e em populações da Europa, mas as formas mais leves e de início mais tardio podem ser comuns e não diagnosticadas.[5] [6]
- Distúrbios de mucopolissacaridose geralmente são raros ($\leq 1/100,000$ pessoas), mas as formas de início tardio/atenuadas podem ser subdiagnosticadas.[5] [6]
- Há maior incidência de várias DALs (por exemplo, doenças de Gaucher, Tay-Sachs e Niemann-Pick do tipo A) em judeus asquenazes.[6] [15] Há coortes extensas de pessoas (provavelmente provenientes de uma única família) com doença de Gaucher do tipo 3 no norte da Suécia, doença de Fabry na Nova Escócia e variante de gangliosidose GM2 de Tay-Sachs em populações franco-canadenses do leste de Quebec.[5] [6] [12] [16]

Etiologia

Doenças do armazenamento lisossomal (DALs) são distúrbios em um único gene, geralmente decorrentes de defeitos hereditários na síntese (raramente na ativação defeituosa, no tráfego intracelular ou no direcionamento) de enzimas lisossomais.[2] Essas enzimas são essenciais para a hidrólise ácida de macromoléculas extracelulares (por exemplo, derivados da decomposição de membranas de células sanguíneas, gangliosídeos derivados de neurônios e glicosaminoglicanos derivados de tecido conjuntivo e matriz extracelular). Substrato substancial também deriva da renovação intracelular de macromoléculas. A maioria das DALs é autossômica recessiva; no entanto, 3 das doenças (Fabry, mucopolissacaridose [MPS] II e Danon) são ligadas ao sexo. Há uma considerável heterogeneidade fenotípica entre todas as DALs, e correlações genótipo-fenótipo geralmente são insatisfatórias. Contudo, em geral, quanto menor a atividade

residual da enzima, maior o acúmulo de substrato, menor a idade de início e mais grave a doença.[1] [17]
Deleções de gene, mutações sem sentido e mutações que interferem intensamente na estrutura terciária da enzima geralmente são incompatíveis com a vida (por exemplo, como observado na doença de Gaucher do tipo 2) ou associadas a manifestações graves. Mutações associadas à atividade residual da enzima têm um nível elevado de heterogeneidade fenotípica, e até irmãos com a mesma mutação podem ter manifestações clínicas amplamente divergentes. O envolvimento neurológico na doença de Gaucher não é observado em pacientes que têm pelo menos um alelo com a mutação N370S (comum em judeus asquenazes), pois isso é suficiente para uma atividade residual enzimática que "protege" o sistema nervoso central.[3] [18]

Esfingolipidoses

- Doença de Gaucher (deficiência de beta glucocerebrosidase) do tipo 1 (forma mais comum), tipos 2 e 3 (com envolvimento do sistema nervoso central [SNC])

[Fig-1]

[Fig-2]

- Doença de Fabry (deficiência de alfa-galactosidase)

[Fig-5]

[Fig-4]

[Fig-3]

- Tay-Sachs (deficiência de beta hexosaminidase A)
- Sandhoff (deficiência de beta hexosaminidase B)
- Krabbe (deficiência de galactoceramida beta-galactosidase)
- Niemann-Pick tipos A, B (deficiência de esfingomielinase ácida)
- Niemann-Pick tipo C (defeito complexo no transporte)
- Leucodistrofia metacromática (deficiência de arilsulfatase A)
- Gangliosidose GM1 (deficiência de beta-galactosidase).

Mucopolissacaridose (MPS)

- Forma grave de MPS I (deficiência de alfa-L-iduronidase) (Hurler), formas mais leves (Hurler-Scheie, Scheie)
- MPS II/síndrome de Hunter (deficiência de iduronato-2-sulfatase).
- MPS III/síndrome de Sanfilippo (4 subtipos: A, B, C, D) (deficiência de heparina-N-sulfatase e outras enzimas)
- MPS IV/síndrome de Morquio (2 subtipos: A, B) (deficiência de N-acetilgalactosamina 6-sulfatase e beta-galactosidase)
- MPS VI/síndrome de Maroteaux-Lamy (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase)
- MPS VII/síndrome de Sly (deficiência de beta-glucuronidase)
- MPS IX/síndrome de Natowicz (deficiência de hialuronidase).

Outra

- Doença de Pompe/doença de depósito de glicogênio tipo 2 (deficiência de maltase ácida).
- Glicoproteinoses (por exemplo, aspartilglicosaminúria, fucosidose, alfa e beta-manosidose, doença de Schindler)

- Deficiência de sulfatase múltipla, mucopolidose II, III, IV, doença de Danon, doença de Wolman, defeitos de transporte lisossomal (por exemplo, cistinose, doença do armazenamento de ácido siálico).

Fisiopatologia

A deficiência de enzima perturba o metabolismo intermediário com acúmulo de substrato não degradado.[1] [2] Isso causa não apenas o aumento de células e órgãos individuais, mas também causa anormalidades estruturais e bioquímicas secundárias. Ocorre hipertrofia lisossomal, que causa grande perturbação na função lisossomal. As alterações neuronais são parcialmente estruturais e decorrentes do aumento do armazenamento; porém, foi demonstrada apoptose acelerada dos neurônios nos distúrbios de mucopolissacaridose; além disso, foi demonstrada uma perturbação do metabolismo de cálcio, resultando em morte celular neuronal excessiva na doença neuronopática de Gaucher.[19] [20] O acúmulo extralissossomal de substrato pode prejudicar a função da membrana, o metabolismo mitocondrial, os canais iônicos de membranas e transportadores, e a transdução de sinal através de microdomínios (lipid rafts) da membrana.[1] [21] Demonstrou-se ativação dos macrófagos, possivelmente mediada pela liberação de citocinas, na doença de Gaucher e em outras doenças do armazenamento lisossomal (DALs).[22] [23] O acúmulo de lisosfingolípídeos (isto é, glicosfingolípídeos que não possuem ácidos graxos N-acilados) pode ter significância patogênica nas doenças de Krabbe, Gaucher e Fabry.[24]

A doença de Niemann-Pick (DNP) dos tipos A e B é decorrente da deficiência de esfingomielinase ácida. A DNP do tipo A é um distúrbio neurodegenerativo grave que tipicamente se apresenta na primeira infância, enquanto a DNP do tipo B, que geralmente preserva o sistema nervoso, é caracterizada por acúmulo de substrato no sistema reticuloendotelial (causando hepatoesplenomegalia, doença pulmonar) e se apresenta mais tarde. A DNP do tipo C é um distúrbio complexo de transporte intracelular e processamento de colesterol, que geralmente se apresenta na infância com ataxia, movimentos oculares desordenados e dificuldades de aprendizagem, mas pode se manifestar em adultos como uma doença neurológica ou com hepatoesplenomegalia.[25]

Classificação

Esfingolipidoses

Incidência: >1/50,000 pessoas[5] [6]

- Doença de Gaucher (deficiência de beta glucocerebrosidase) do tipo 1 (forma mais comum), tipos 2 e 3 (com envolvimento do sistema nervoso central)

[Fig-1]

[Fig-2]

- Doença de Fabry (deficiência de alfa-galactosidase).

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

Incidência: <1/100,000 pessoas[5] [6]

- Tay-Sachs (deficiência de beta hexosaminidase A)
- Sandhoff (deficiência de beta hexosaminidase B)
- Krabbe (deficiência de galactoceramida betagalactosidase)
- Niemann-Pick tipos A, B (deficiência de esfingomielinase ácida)
- Niemann-Pick tipo C (defeito complexo no transporte)
- Leucodistrofia metacromática (deficiência arilsulfatase A)
- Gangliosidose GM1 (deficiência de betagalactosidase).

Mucopolissacaridose (MPS)

Incidência: >1/100,000 pessoas[5] [6]

- Forma grave de MPS I (deficiência de alfa-L-iduronidase) (Hurler), formas mais leves (Hurler-Scheie, Scheie)
- MPS II/síndrome de Hunter (deficiência de iduronato-2-sulfatase).

Incidência: <1/100,000 pessoas[5] [6]

- MPS III/síndrome de Sanfilippo (4 subtipos: A, B, C, D) (deficiência de heparina-N-sulfatase e outras enzimas)
- MPS IV/síndrome de Morquio (2 subtipos: A, B) (deficiência de N-acetilgalactosamina 6-sulfatase e betagalactosidase)
- MPS VI/síndrome Maroteaux-Lamy (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase)
- MPS VII/síndrome de Sly (deficiência de beta-glucuronidase)
- MPS IX/síndrome de Natowicz (deficiência de hialuronidase).

Outra

Incidência: >1/50,000 pessoas[5] [6]

- Doença de Pompe/doença de depósito de glicogénio tipo 2 (deficiência de maltase ácida).

Incidência: >1/100,000 pessoas[5] [6]

- Glicoproteínoses (por exemplo, aspartilglicosaminúria, fucosidose, alfa e beta-manosidose, doença de Schindler)
- Deficiência de sulfatase múltipla, mucopolidose II, III, IV, doença de Danon, doença de Wolman, defeitos de transporte lisossomal (por exemplo, cistinose, doença do armazenamento de ácido siálico).

Prevenção primária

O diagnóstico neonatal de doenças metabólicas é possível através do rastreamento de manchas de sangue coletadas de todas as crianças durante as primeiras semanas de vida na Europa Ocidental e América do Norte; essas amostras são usadas para diagnosticar fenilcetonúria, hipotireoidismo e hemoglobinopatias.

O diagnóstico de doenças do armazenamento lisossomal (DALs) é totalmente viável, mas não é amplamente praticado.[26] Há fortes argumentos a favor da implementação de programas para doenças como a de Pompe, em que o diagnóstico precoce é importante para permitir a instituição precoce da terapia específica.[27] No entanto, há considerações éticas significativas para outras DALs, por exemplo, na doença de Gaucher, em que a triagem neonatal causaria a detecção de um grande número de pessoas que poderiam tornar-se sintomáticas somente na meia idade, se fosse o caso.[28] [29]

Um estudo de triagem neonatal da doença de Fabry mostrou uma incidência de 1 em 3200, mas apenas 1 das 12 crianças detectadas tinha uma mutação associada à doença, que havia sido demonstrada anteriormente; o restante eram mutações de significado clínico desconhecido.[12]

Rastreamento

As doenças do armazenamento lisossomal (DALs) são doenças hereditárias; conselheiros genéticos devem participar do rastreamento dos membros da família.[26]

Programas de triagem neonatal destinadas a populações inteiras geralmente não têm sido adotados para DALs. A tecnologia (por exemplo, usando amostras de sangue impregnado em papel filtro) é bem desenvolvida para os distúrbios de mucopolissacaridose (MPS), doenças de Fabry e Gaucher. A espectrometria de massa em tandem está disponível para doença de Pompe e MPS II. O rastreamento populacional é realizado em alguns países (por exemplo, Austrália). Um estudo de rastreamento nacional de 6 meses na Áustria encontrou um número de crianças com uma mutação para a doença do armazenamento lisossomal maior que o esperado, sugerindo que o rastreamento populacional poderia representar um desafio para o sistema de saúde.[50]

Rastreamento em populações de risco elevado

Programas de rastreamento informais já são oferecidos por algumas comunidades. As comunidades de judeus asquenazes em Nova York e Londres oferecem um serviço que rastreia parceiros potenciais quanto às doenças de Gaucher e Tay-Sachs. O rastreamento da doença de Fabry em populações de risco elevado também é defendido.[51]

Deteção de portadores

O rastreamento familiar só deve ser realizado após consulta apropriada com um geneticista clínico.

Portadores podem ser diagnosticados pelo ácido desoxirribonucleico (DNA) e/ou ensaio enzimático; nas DALs ligadas ao cromossomo X, mulheres heterozigotas podem ser diagnosticadas de forma confiável somente por meio de testes de DNA. A avaliação clínica é necessária para distinguir doentes homozigotos de início tardio de portadores, e pode ser necessário o encaminhamento a um especialista.

Doença de Fabry

Vários estudos rastrearam a doença de Fabry em populações de risco elevado (por exemplo, pacientes submetidos a diálise, pessoas com acidente vascular cerebral (AVC) criptogênico e aqueles com hipertrofia ventricular esquerda).[31]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem assintomático de 32 anos é investigado por hematomas excessivos e espontâneos. Ele apresenta trombocitopenia (plaquetas $42 \times 10^9/L$). Sua ascendência é judaica asquenaze, mas não há história familiar significativa. Ele apresenta sintomas ocasionais de dor na coluna lombar e ao redor das articulações dos joelhos. Em outros aspectos, ele está bem. Não há história de comprometimento cognitivo e ele tem uma qualificação profissional. No exame físico, ele está pálido e apresenta alguns hematomas nos membros. Ele apresenta esplenomegalia acentuada. Não há sinais de doença hepática crônica. Há suspeita de uma neoplasia hematológica e ele é submetido ao exame de medula óssea. É feito o diagnóstico de doença de Gaucher do tipo 1 e o tratamento com a terapia de reposição enzimática é iniciado. Sua condição clínica geral melhora, o tamanho do baço se reduz e sua contagem plaquetária retorna ao normal ao longo de um período de 5 anos. No entanto, ele desenvolveu problemas esqueléticos significativos que respondem de forma incompleta ao tratamento.

Caso clínico #2

Um menino de 16 anos apresenta erupção cutânea. Manchas vermelhas irregulares foram observadas em torno de seu lábio superior por alguns meses. Manchas semelhantes estão presentes ao redor do umbigo e na parte superior das coxas. Ele também apresenta uma longa história de dores nas mãos e nos pés, que geralmente ocorrem após o exercício e são descritas como "ardência". Ele observou dificuldade em transpirar. Ele é intolerante ao calor e exercício, que induzem e agravam suas dores nos membros. Ele relata inchaço dos membros inferiores. Ele também apresenta uma longa história de dor abdominal do tipo cólica com diarreia; quando criança, essas dores abdominais estavam associadas a cefaleia e, muitas vezes, o levaram a faltar à escola, de modo que ele foi marcado por ter uma "enxaqueca abdominal". Ele sofreu um episódio de surdez súbita com 11 anos de idade. O irmão de sua mãe morreu de insuficiência renal aos 42 anos; sua mãe morreu de acidente vascular cerebral (AVC) com 61 anos. O exame físico confirma erupção cutânea. Ele apresenta surdez bilateral para tons altos. O exame cardíaco, o eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiograma são normais, mas o tamanho do ventrículo esquerdo está no limite superior do normal. Ele tem proteinúria 2+, mas a função renal está normal. O diagnóstico é doença de Fabry.

Outras apresentações

As manifestações clínicas das doenças do armazenamento lisossomal são diversas; a apresentação pode ocorrer na infância ou na vida adulta.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

As doenças do armazenamento lisossomal (DALs) são um grupo clinicamente diverso de doenças e o diagnóstico diferencial é vasto. As diferentes DALs são facilmente confundidas umas com as outras; o encaminhamento ao especialista em uma etapa precoce é importante.

O tratamento já está disponível para muitas DALs; portanto, há uma ênfase crescente na necessidade de intervenção precoce antes de ocorrerem danos significativos aos órgãos. O atraso no diagnóstico é uma questão importante para todas as DALs. O diagnóstico de uma DAL deve ser considerado em casos com características clínicas relevantes indicativas de uma DAL. DALs são distúrbios hereditários, portanto, uma história familiar detalhada deve ser colhida. Deve-se procurar a ajuda de um geneticista clínico se o rastreamento familiar precisar ser realizado.

História e exame físico

O diagnóstico laboratorial e clínico deve ser integrado e a possibilidade de uma DAL deve ser considerada em casos com características clínicas relevantes indicativas de uma DAL.

Doença de Gaucher

- A doença de Gaucher do tipo 1 tipicamente se apresenta em adultos com trombocitopenia e/ou esplenomegalia. É mais comum em judeus asquenazes.
- A doença de Gaucher (tipo 2 grave, neuronopática aguda) se apresenta em neonatos com retardo do crescimento pômbero-estatural, dificuldade de alimentação, hepatoesplenomegalia, pele anormal, convulsões e doença grave do sistema nervoso central; esses pacientes geralmente morrem nos primeiros meses de vida.
- O tipo 3 (neuronopática crônica) se apresenta principalmente em idades entre 10 e 20 anos com distúrbios da motilidade ocular, hepatoesplenomegalia e dor óssea. Convulsões, catarata, valvopatia cardíaca, contraturas articulares e depressão também podem ocorrer.[\[16\]](#) [\[30\]](#) [\[Fig-2\]](#)
- Parkinsonismo pode ocorrer em associação com a doença de Gaucher em adultos.
- Pode haver uma história inespecífica de infecções recorrentes do trato respiratório.
- Distúrbios da motilidade ocular, como atraso no início dos movimentos sacádicos horizontais, são comuns na doença infantil.

Doença de Fabry

- A doença de Fabry muitas vezes passa despercebida na infância.
- As características manifestas típicas incluem dor tipo queimação nos membros, febre, dor abdominal e diarreia.[\[13\]](#) [\[14\]](#) [\[31\]](#) Pode se manifestar na idade adulta com ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral (AVC), hipertrofia cardíaca (cardiomiopatia hipertrófica) e insuficiência renal crônica.
- Podem ocorrer opacificação da córnea, catarata, hipertensão, hipotireoidismo, valvopatia cardíaca, deficiência auditiva/surdez súbita e depressão.[\[9\]](#) Também são observadas lesões cutâneas. [\[Fig-3\]](#) [\[Fig-4\]](#)
- Mulheres heterozigotas frequentemente (>75% dos casos) são sintomáticas.[\[27\]](#) [\[32\]](#) [\[33\]](#) [\[34\]](#) [\[35\]](#)

Mucopolissacaridose (formas graves de mucopolissacaridose [MPS] I, II e outras)

- MPS tipicamente se apresenta no período neonatal ou na infância/primeira infância com fácies anormal, grande perímetro cefálico, hidrocefalia, aumento da língua, hepatoesplenomegalia, disostose e malformação da coluna vertebral (incluindo deformidade da giba), opacificação da córnea, atraso no neurodesenvolvimento, deformidade articular e retardo do crescimento pômbero-estatural.[\[5\]](#) [\[36\]](#)

- Também podem ocorrer anomalias cardíacas valvares, dispneia, dificuldade de respiração e deglutição.[37] Comprometimento cognitivo é comum.
- A MPS também pode se apresentar como hidropisia fetal não imune recorrente.[1]
- Pode haver uma história inespecífica de infecções recorrentes do trato respiratório.
- Variantes atenuadas se apresentam mais tarde (tipicamente com 5 a 15 anos de idade), mas podem se apresentar em pacientes >30 anos com deformidade articular, síndrome do túnel do carpo, hepatoesplenomegalia, neuropatia compressiva, doença cardíaca e pulmonar, e deficiência auditiva/surdez súbita.

doença de Pompe

- Também conhecida como doença de depósito de glicogênio do tipo II, a forma infantil clássica se apresenta nas primeiras semanas ou meses de vida como dificuldades de alimentação, retardo do crescimento pândero-estatural, hipotonia e hipertrofia cardíaca com eletrocardiograma (ECG) anormal e alterações ecocardiográficas de cardiomiopatia hipertrófica.[38] [39] [40]
- Podem ocorrer aumento da língua, hepatomegalia e deficiência auditiva.
- A morte geralmente ocorre até o primeiro ano de vida sem tratamento específico.
- A característica clássica da doença de Pompe é a fadigabilidade manifestada em todas as idades (por exemplo, dificuldades alimentares na primeira infância, desempenho insatisfatório em esportes na infância, dificuldades respiratórias, quedas e dificuldade para subir escadas na fase adulta).
- Pode haver uma história inespecífica de infecções recorrentes do trato respiratório.
- Variantes atenuadas de início tardio se apresentam dos 10 aos 20 anos de idade (podem chegar a >30 anos) com sintomas de disfunção de músculos esqueléticos: dificuldade de subir escadas, levantar-se/deitar-se, dificuldade respiratória, fadiga, contratura articular e depressão.[41]

Doença de Niemann-Pick

- A apresentação depende do tipo: hepatoesplenomegalia nos tipos A, B e C; atraso no neurodesenvolvimento no tipo A e demência progressiva e ataxia ou distúrbio de marcha no tipo C.
- Psicose, ataxia, distonia e cataplexia em adultos jovens podem ser características manifestas de neurodegeneração no tipo C.
- Distúrbios da motilidade ocular, como paralisias do olhar vertical, são comuns no tipo C.
- O tipo A é mais comum em judeus asquenazes.

doença de Tay-Sachs

- Na forma infantil, apresenta-se com hiperacusia e uma "mancha vermelho-cereja" macular.
- A forma juvenil se apresenta com atrofia óptica (retinite pigmentosa), demência progressiva e ataxia ou distúrbio da marcha, retardo do crescimento pândero-estatural, contraturas articulares e depressão.
- Psicose, ataxia, distonia e cataplexia em adultos jovens podem ser características manifestas de neurodegeneração.
- Distúrbios da motilidade ocular, como paralisias do olhar vertical, são comuns.
- É mais comum em judeus asquenazes.

O diagnóstico confirmatório é feito testando a atividade da enzima específica, ou solicitando sequência do gene e estudos familiares. Em geral, é apropriado para os médicos generalistas considerar o diagnóstico e fazer o rastreamento; no entanto, o encaminhamento precoce ao especialista é recomendado para definir o diagnóstico específico ou descartar DALs se houver qualquer dúvida.

Ensaio enzimático

É a investigação principal para a maioria das DALs. Pode ser apropriado solicitar o ensaio de uma única enzima (por exemplo, glucocerebrosidase se houver suspeita de doença de Gaucher) ou de um grupo de enzimas (por exemplo, solicitar o ensaio enzimático de leucócitos como rastreamento de distúrbios de MPS). Nas DALs ligadas ao cromossomo X (por exemplo, doença de Fabry, MPS II), mulheres heterozigotas muitas vezes podem ter valores limítrofes, pois cerca de metade de suas células serão normais. Também é importante solicitar a atividade da enzima plasmática, além da atividade de leucócitos, pois algumas mutações estão associadas à exportação interrompida de enzimas causando redução da atividade plasmática com atividade de leucócitos normais. Devem-se usar especialistas e laboratórios credenciados, pois os ensaios são tecnicamente complexos e refinamentos são feitos constantemente (por exemplo, para melhorar o diagnóstico de doença de Pompe).^[42] Diretrizes para o diagnóstico laboratorial de MPS VI estão disponíveis.^[43] Essas diretrizes recomendam cautela no uso da análise isolada de glicosaminoglicanos (GAGs) urinários na confirmação do diagnóstico de MPS VI, e reconhecem a análise da atividade da enzima como um componente fundamental do diagnóstico.

Níveis de substrato

Níveis elevados de substrato apropriado serão detectáveis na presença de uma deficiência enzimática. Portanto, GAGs urinários são elevados nos distúrbios de MPS e oligossacarídeos urinários são elevados na gangliosidose GM1 e GM2.^[44] Os níveis urinários de globotriaosilceramida (Gb3) são elevados na doença de Fabry. Os níveis de Glc4 urinário e Hex4 plasmático são elevados em pacientes com doença de Pompe.^[45] Os níveis plasmáticos de glicosilceramida são elevados na doença de Gaucher.

análise do ácido desoxirribonucleico (DNA)

Estudos genéticos podem fornecer confirmação do diagnóstico para a maioria das DALs. Na doença de Gaucher, há 6 mutações comuns observadas entre judeus asquenazes, e um pequeno número de outras mutações recorrentes ocorre de tal forma que há kits de diagnóstico disponíveis que permitem a detecção de mutações comuns por reação em cadeia da polimerase. Muitas vezes, apenas um alelo mutante é detectado; portanto, as manifestações clínicas devem ser consideradas para diferenciar portadores daqueles que sofrem da doença. Na doença de Fabry, a maioria dos homens classicamente afetados apresenta mutações "privadas" (mutações raras geralmente encontradas apenas em pequenas populações) que tipicamente são nulas (associadas à ausência da enzima). Na doença de Pompe, nos distúrbios de MPS e na maioria das outras DALs, um grande número de mutações é relatado para cada doença, mas há mutações recorrentes que tipicamente são mais comuns em algumas comunidades que em outras.

O resultado do DNA precisa ser considerado com base em informações clínicas detalhadas e dados sobre atividade enzimática.

Algumas mutações são polimorfismos e podem não estar associadas à doença. Muitos testes de reação em cadeia da polimerase rastreiam apenas mutações comuns; mutações "privadas" são detectadas somente pela análise da sequência em laboratórios de pesquisa.

Cromatografia líquida desnaturante de alta pressão é um método para rastreamento rápido de mutações de base única.

A detecção do portador em distúrbios ligados ao cromossomo X pode ser feita de modo confiável somente com análise do DNA.

Nem todas as mutações foram analisadas, e alguns distúrbios serão diagnosticados somente em laboratórios especializados; é fundamental consultar centros especializados ao desenvolver e implementar a estratégia diagnóstica dessas doenças raras.

Hemograma completo

A anemia pode ser multifatorial decorrente de doença crônica, comprometimento renal, dificuldades alimentares ou substituição da medula óssea.

Leucopenia tipicamente é decorrente de esplenomegalia. Inclusões anormais podem ser observadas nos leucócitos: por exemplo, linfócitos positivos para ácido periódico de Schiff (PAS) na doença de Pompe; aparência anormal dos leucócitos no sangue/na medula óssea na doença de Tay-Sachs.

Trombocitopenia tipicamente é decorrente de esplenomegalia; no entanto, pode haver função plaquetária comprometida, por exemplo, na síndrome de Hermansky-Pudlak.

ECG e ecocardiografia

São essenciais para avaliação cardíaca na doença de Pompe infantil, na doença de Fabry em adultos e em muitos distúrbios neonatais de MPS. Achados indicam câmaras cardíacas aumentadas, valvas anormais e defeitos funcionais nesses pacientes.

Testes de função pulmonar

São fundamentais nos tipos A e B da doença de Niemann-Pick, para avaliar a gravidade. Função pulmonar anormal com obstrução das vias aéreas e transferência gasosa deficiente serão detectadas nesses pacientes.

Exame oftalmológico

"Mancha cereja" macular e atrofia óptica ou retinite pigmentosa são observadas na doença de Tay-Sachs. Opacificação da córnea é observada em distúrbios de MPS, na doença de Fabry e em algumas formas da doença de Gaucher. Catarata característica é observada na doença de Fabry com vasos retinianos tortuosos. Cataratas também são observadas em doença de Gaucher, distúrbios de MPS e outras DALs.

Biópsia do tecido afetado

Deve ser considerada somente após a realização de testes menos invasivos. A biópsia de tecido de um órgão aumentado e/ou com função alterada (por exemplo, fígado, rim, coração) pode ser realizada para demonstrar níveis elevados de substrato, muitas vezes associados ao ingurgitamento celular.

A biópsia de medula óssea frequentemente é realizada na investigação de hepatoesplenomegalia e pode revelar células de depósito características, como macrófagos carregados de substrato na doença de Gaucher. Microscopia eletrônica do tecido afetado pode mostrar alterações características de danos lisossomais. A biópsia muscular é de utilidade diagnóstica em muitas DALs (por exemplo, doença de Pompe de início tardio; no entanto, as aparências podem ser normais); biópsia de pele muitas vezes é preferida por ser relativamente não invasiva e os fibroblastos da pele cultivados são úteis para o ensaio de enzima. A decisão sobre o tecido adequado para a biópsia será tomada pelo especialista.

[Fig-1]

[Fig-5]

Exames por imagem

DALs são distúrbios multissistêmicos diversos, e muitas formas diferentes de exames de imagem são importantes e relevantes. São exemplos a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) para medir os volumes dos órgãos e avaliar o esqueleto na doença de Gaucher; ecocardiografia, ultrassonografia ou RNM para avaliar coração, rins e cérebro na doença de Fabry; e TC e radiografia para avaliar hidrocefalia comunicante, displasia atlanto-axial e anomalias da coluna espinhal/vertebral nos distúrbios de MPS.

[Fig-2]

Significado de resultados negativos do exame

O encaminhamento precoce a um especialista é necessário. O médico deve manter uma estreita ligação com o laboratório e garantir que as amostras cheguem ao laboratório rapidamente para evitar a deterioração e a possível interpretação de falso-negativo. Alguns ensaios estão sendo refinados (por exemplo, para doença de Pompe);[29] alguns testes de DNA/enzima podem estar disponíveis apenas por encaminhamento, pelo especialista, a laboratórios de pesquisa internacionais. A deficiência de uma proteína ativadora de esfingolipídeos ou saposina pode resultar em um fenótipo clínico que se assemelha a uma DAL e pode estar por trás da doença de Gaucher e leucodistrofia metacromática.[1]

Fatores de risco

Fortes

sexo masculino (mucopolissacaridose [MPS] II, doença de Fabry)

- A MPS II é um traço ligado ao cromossomo X; as manifestações são extremamente incomuns no sexo feminino.
- A doença de Fabry também é ligada ao cromossomo X, mas mulheres heterozigotas (>75%) tipicamente têm sintomas, embora menos graves, expressão mais variável e idade de início mais avançada.

etnia asquenaze

- A taxa de portadores entre judeus asquenazes é cerca de 1 em 15 para doença de Gaucher, 1 em 30 para Tay-Sachs e 1 em 80 a 1 em 100 para Niemann-Pick do tipo A.[8]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem etnia asquenaze para muitas doenças do armazenamento lisossomal (DALs) e sexo masculino para algumas DALs (mucopolissacaridose II, doenças de Fabry). Alguns estão presentes na infância e outros na fase adulta. Doença de Gaucher do tipo 1 (início na idade adulta), doença de Niemann-Pick do tipo A e doença de Tay-Sachs são mais comuns entre judeus asquenazes.

História familiar (comum)

- Por serem distúrbios hereditários devem ser avaliados após a devida consulta a um geneticista clínico. Ocasionalmente, os pacientes não têm história familiar porque as famílias são pequenas (estas doenças são principalmente autossômicas recessivas, e os portadores, geralmente, são assintomáticos) ou porque pode ser uma nova mutação. História familiar na linhagem estendida é comum em DALs ligadas ao cromossomo X (doença de Fabry, mucopolissacaridose [MPS] II e doença de Danon).

início na infância (MPS, doenças de Pompe, Gaucher, Fabry, Niemann-Pick do tipo A) (comum)

- Idade <1 ano: as formas graves dos distúrbios de mucopolissacaridose (MPS), doença de Pompe clássica e formas neuronopáticas da doença de Gaucher presentes na primeira infância. Idade de início precoce é um forte indicador de evolução grave em longo prazo, e frequentemente é associada à baixa atividade enzimática residual.
- Idade entre 1 e 10 anos: a maioria das MPS (inclusive variantes atenuadas) e a Niemann-Pick do tipo A se manifestam até essa idade. A maioria dos homens com doença de Fabry clássica terão tido alguns sintomas, embora a idade média de diagnóstico em homens seja mais avançada.[33]

início na adolescência (doenças de Fabry, Gaucher dos tipos 1 e 3, MPS, Niemann-Pick dos tipos B e C) (comum)

- Idade entre 10 e 20 anos: a maioria das doenças de Gaucher do tipo 3; a maioria das doenças de Gaucher do tipo 1 mais graves, mas não todas; a maioria das doenças de Fabry mais clássicas e a maioria das doenças de Pompe, inclusive início na idade adulta, são sintomáticas, embora nem todas diagnosticadas nessas idades. Niemann-Pick dos tipos B e C são variáveis; fenótipos graves se manifestam mais precocemente, fenótipos mais leves mais tardiamente. Formas atenuadas de distúrbios de mucopolissacaridose também são altamente variáveis.

início na idade adulta (doenças de Fabry, Gaucher do tipo 1 e Pompe) (comum)

- Idade entre 20 e 50 anos: idade típica de início para a maioria dos pacientes com o tipo 1 da doença de Gaucher, e a idade em que os pacientes com doença de Fabry clássica desenvolvem problemas clínicos.
- idade >50 anos: as doenças do armazenamento lisossomal (DALs) provavelmente não se apresentam na idade avançada; exceto as formas mais leves da doença de Gaucher do tipo 1, doença de Fabry atípica e alguns pacientes com doença de Pompe mais branda.

hepatomegalia e/ou esplenomegalia (comum)

- Hepatomegalia é observada na doença de Gaucher do tipo 2 e 3, nos distúrbios de mucopolissacaridose, nas doenças de Pompe e Niemann-Pick.
- Esplenomegalia é observada na doença de Gaucher do tipo 2 e 3, nos distúrbios de mucopolissacaridose e nas doenças de Pompe e Niemann-Pick.
- Hepatoesplenomegalia é comum nos distúrbios de mucopolissacaridose, nas doenças de Gaucher e Niemann-Pick dos tipos A, B e C.

hiperacusia (comum)

- Típica da doença de Tay-Sachs.

história de insuficiência renal (comum)

- Encontrada na doença de Fabry na idade adulta.

erupções/lesões cutâneas (comum)

- Encontradas na doença de Fabry e em outras DALs.

[Fig-3]

[Fig-4]

perímetro cefálico grande (comum)

- Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose.

"mancha vermelho-cereja" macular na oftalmoscopia (comum)

- A coróide vista através da fóvea central aparece como uma área circular vermelha cercada por retina branco-acinzentada. Achado clássico na doença de Tay-Sachs infantil.

atrofia óptica ou retinite pigmentosa na oftalmoscopia (comum)

- Atrofia óptica ou retinite pigmentosa são observadas na forma juvenil da doença de Tay-Sachs.

opacificação da córnea na oftalmoscopia (comum)

- Observada nos distúrbios de mucopolissacaridose, na doença de Fabry e em algumas doenças de Gaucher.

fadiga (comum)

- Característica clássica da doença de Pompe, manifestada em todas as idades (por exemplo, dificuldades alimentares na primeira infância, desempenho insatisfatório em esportes na infância, dificuldades respiratórias, quedas e dificuldade para subir escadas na fase adulta).

Outros fatores de diagnóstico**atraso no neurodesenvolvimento (comum)**

- Frequente nas formas das DALs na infância (distúrbios de mucopolissacaridose, doenças de Niemann-Pick do tipo A e Gaucher do tipo 2 e 3).

comprometimento da audição/surdez súbita (comum)

- Encontrados na doença de Fabry e nos distúrbios de mucopolissacaridose.

catarata na oftalmoscopia (comum)

- Catarata característica é observada na doença de Fabry com vasos retinianos tortuosos. Cataratas também são observadas na doença de Gaucher, nos distúrbios de mucopolissacaridose e em outras DALs.

distúrbios da motilidade ocular (comum)

- Distúrbios da motilidade ocular, como movimentos sacádicos horizontais, são comuns na doença de Gaucher infantil, Niemann-Pick do tipo C e Tay-Sachs.

demência progressiva e ataxia ou distúrbio da marcha (comum)

- Observadas em várias DALs de início na fase adulta e juvenil, muitas vezes acompanhadas de ataxia ou distúrbio da marcha (por exemplo, doença de Tay-Sachs juvenil e crônica e doença de Niemann-Pick do tipo C).

retardo do crescimento pândero-estatural (comum)

- Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose, nas doenças de Gaucher, Pompe e Tay-Sachs.

contratura articular (comum)

- Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose, nas doenças de Gaucher, Pompe e Tay-Sachs.

depressão (comum)

- Muito comum em adultos com doença de Fabry. Também encontrada nas doenças de Gaucher, Pompe e Tay-Sachs.

anormalidades esqueléticas, incluindo deformidade espinhal (comum)

- Sinal inicial frequente nos distúrbios de mucopolissacaridose.

hidrocefalia (comum)

- Sinal inicial frequente nos distúrbios de mucopolissacaridose.

história de infecções recorrentes do trato respiratório (comum)

- Inespecíficas, mas muito comum nos distúrbios de mucopolissacaridose, doença de Pompe, doença de Gaucher infantil.

psicose (comum)

- Inespecífica; porém, a psicose em adultos jovens pode ser característica manifesta de neurodegeneração em várias DALs (por exemplo, doença de Niemann-Pick do tipo C e Tay-Sachs).

distúrbios do movimento (comum)

- Inespecíficos; porém, ataxia, distonia e cataplexia são todas características manifestas de neurodegeneração em DALs (por exemplo, doença de Niemann-Pick do tipo C e Tay-Sachs) e o parkinsonismo pode ocorrer em associação à doença de Gaucher na fase adulta.

acidente vascular cerebral prematuro/ataque isquêmico transitório (incomum)

- Observados na doença de Fabry (frequentemente na circulação posterior).

cardiomegalia (incomum)

- Observada na doença de Pompe infantil e na doença de Fabry na idade adulta.

valvopatia cardíaca (incomum)

- Observada nos distúrbios de mucopolissacaridose e em alguns pacientes com as doenças de Gaucher e Fabry.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ensaio enzimático <ul style="list-style-type: none"> É importante verificar com o laboratório antes de enviar a amostra. Pode ser apropriado solicitar o ensaio de uma única enzima (por exemplo, glucocerebrosidase se houver suspeita de doença de Gaucher), ou de um grupo de enzimas (por exemplo, solicitar o ensaio enzimático de leucócitos como rastreamento de distúrbios de mucopolissacaridose). As amostras estão sujeitas a deterioração. A atividade plasmática e leucocitária podem precisar ser examinadas em algumas condições, por exemplo, doença de Fabry. A cultura de fibroblastos é uma boa fonte de enzimas para o ensaio; o ácido desoxirribonucleico (DNA) também estará disponível. 	atividade reduzida da enzima deficiente; atividade elevada de algumas outras enzimas na via metabólica
ensaio de substrato <ul style="list-style-type: none"> Os glicosaminoglicanos urinários serão elevados nos distúrbios de mucopolissacaridose.[44] Os níveis urinários de globotriaosilceramida (Gb3) são elevados na doença de Fabry. Os níveis de Glc4 urinário e Hex4 plasmático são elevados em pacientes com doença de Pompe.[45] Os níveis plasmáticos de glicosilceramida são elevados na doença de Gaucher. 	aumento da quantidade do substrato relacionado à enzima deficiente
análise do ácido desoxirribonucleico (DNA) <ul style="list-style-type: none"> É importante verificar com o laboratório antes de enviar a amostra. O resultado precisa ser considerado com base em informações clínicas detalhadas e dados sobre a atividade enzimática. Algumas mutações são polimorfismos e podem não estar associadas à doença. Muitos testes de reação em cadeia da polimerase rastreiam somente mutações comuns; mutações "privadas" são detectadas somente pela análise da sequência em laboratórios de pesquisa. Cromatografia líquida desnaturante de alta pressão é um método para rastreamento rápido de mutações de base única. A detecção do portador em distúrbios ligados ao cromossomo X pode ser feita de modo confiável somente com análise do DNA. Nem todas as mutações foram analisadas, e alguns distúrbios serão diagnosticados somente em laboratórios especializados; é fundamental consultar centros especializados ao desenvolver e implementar a estratégia diagnóstica dessas doenças raras. 	mutação no gene de interesse
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A anemia pode ser multifatorial devido a doença crônica, comprometimento renal, dificuldades alimentares e substituição da medula óssea. A leucopenia normalmente se deve à esplenomegalia. Inclusões anormais nos leucócitos: por exemplo, linfócitos positivos para ácido periódico de Schiff (PAS) na doença de Pompe; aparência anormal dos leucócitos no sangue/na medula óssea na doença de Tay-Sachs. A trombocitopenia normalmente se deve à esplenomegalia; função plaquetária comprometida, por exemplo, na síndrome de Hermansky-Pudlak. 	anemia, leucopenia, trombocitopenia

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Crítico para doença de Pompe infantil, doença de Fabry em adultos e muitos distúrbios neonatais de mucopolissacaridose. 	achados condizentes com aumento das câmaras cardíacas, valvas anormais, defeitos funcionais: por exemplo, complexos QRS grandes em hipertrofia ventricular; arritmias
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Crítico para doença de Pompe infantil, doença de Fabry em adultos e muitos distúrbios neonatais de mucopolissacaridose. 	câmaras cardíacas aumentadas; valvas anormais; defeitos funcionais
testes de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> São fundamentais para Niemann-Pick do tipo A e B. Úteis na avaliação de gravidade. 	função pulmonar anormal: obstrução das vias aéreas, transferência gasosa deficiente
biópsia da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> A biópsia de medula óssea frequentemente é realizada na investigação de hepatoesplenomegalia e pode revelar células de depósito características, como macrófagos carregados de substrato na doença de Gaucher. [Fig-1] 	células de armazenamento características
biópsia muscular <ul style="list-style-type: none"> A biópsia muscular tem utilidade diagnóstica em muitas doenças do armazenamento lisossomal (DALs) (por exemplo, doença de Pompe de início tardio; no entanto, as aparências podem ser normais). 	anormal
tomografia computadorizada (TC)/ressonância nuclear magnética (RNM) de órgão aumentado (doença de Gaucher) <ul style="list-style-type: none"> TC e RNM podem medir os volumes dos órgãos e avaliar o esqueleto na doença de Gaucher.[30] [Fig-2] 	aumentado
ecocardiografia/ultrassonografia/RNM (doença de Fabry) <ul style="list-style-type: none"> Ecocardiografia/ultrassonografia/RNM para avaliar coração, rins e cérebro na doença de Fabry. 	anormal
TC/radiografia (mucopolissacaridose) <ul style="list-style-type: none"> TC e radiografia podem avaliar hidrocefalia comunicante, displasia atlanto-axial e anomalias da coluna espinhal/vertebral em distúrbios de mucopolissacaridose. 	anormal

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Histiocitose de células de Langerhans (diagnóstico diferencial da doença de Gaucher do tipo 2 e 3)	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver sintomas de diabetes insípido (poliúria/polidipsia). 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia de tecido mostra proliferação de histiócitos (células de Langerhans).
Febre reumática (diagnóstico diferencial da doença de Fabry)	<ul style="list-style-type: none"> Faringite ou escarlatina recente; febre. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste rápido de antígeno foi positivo para estreptococo do grupo A.
Endocardite bacteriana (diagnóstico diferencial da doença de Fabry)	<ul style="list-style-type: none"> Febre; fontes de bacteremia na história (uso de medicamentos intravenosos, cateteres vasculares internos, tratamento dentário recente). 	<ul style="list-style-type: none"> Hemoculturas mostram bacteremia.
Enxaqueca (diagnóstico diferencial da doença de Fabry)	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade à luz ou a ruídos; aura. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames laboratoriais podem descartar somente outros diferenciais de enxaqueca.
Arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) (diagnóstico diferencial da doença de Fabry)	<ul style="list-style-type: none"> História de enxaqueca, história de ataque isquêmico transitório/AVC. 	<ul style="list-style-type: none"> A ressonância nuclear magnética (RNM) mostra lesões em volta dos gânglios da base, na substância branca periventricular e na ponte.
Artrite reumatoide (diagnóstico diferencial de mucopolissacaridose)	<ul style="list-style-type: none"> Média de idade de apresentação 50 a 55 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> Positivo para fator reumatoide.
Amiloidose (diagnóstico diferencial de mucopolissacaridose)	<ul style="list-style-type: none"> Estase jugular, edema nos membros inferiores, púrpura periorbital, macroglossia. 	<ul style="list-style-type: none"> Proteína monoclonal sérica ou imunofixação urinária.
Demência de Alzheimer (diagnóstico diferencial da doença de Tay-Sachs)	<ul style="list-style-type: none"> Idade avançada. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames podem descartar outras causas de demência.
Distrofias musculares (diagnóstico diferencial da doença de Pompe)	<ul style="list-style-type: none"> Histórico familiar de distrofia muscular. 	<ul style="list-style-type: none"> A creatina quinase sérica pode estar 50 a 100 vezes acima do nível normal. Mutação em Xp21 presente na distrofia muscular de Duchenne.

Crterios de diagnóstico

Doença de Gaucher: score

Além da classificação clínica de doença de Gaucher em tipos 1, 2 e 3, foram publicados vários escores para a doença de Gaucher. Um objetivo importante desses sistemas é permitir a avaliação dos efeitos do tratamento (por exemplo, o efeito da terapia de reposição enzimática em aspectos específicos da doença, ou na aparência do esqueleto na ressonância nuclear magnética ou na contagem sanguínea).[\[30\]](#) [\[46\]](#) [\[47\]](#)

Doença de Fabry: escore de Mainz

Escore para a doença de Fabry permitem a avaliação da gravidade do comprometimento multissistêmico (geral, neurológico, cardiovascular e renal) em pacientes individuais.[\[48\]](#)

Outros escores de doenças do armazenamento lisossomal (DALs)

Exemplos de outros escores em DALs que foram motivados pelos avanços de tratamento incluem um sistema na doença de Krabbe infantil para prever o desfecho após o transplante de células de cordão umbilical.[\[49\]](#)

Abordagem passo a passo do tratamento

As doenças do armazenamento lisossomal (DALs) são um grupo altamente diversificado de doenças. O tratamento inicial é geral e de suporte. Uma abordagem multidisciplinar é essencial, pois essas doenças são distúrbios multissistêmicos; muitos especialistas diferentes podem estar envolvidos no cuidado de pacientes individuais. É recomendável o envolvimento precoce de centros especializados, e os cuidados devem ser coordenados pelo centro. Tratamento específico não está disponível para muitos pacientes (por exemplo, doença de Gaucher neonatal do tipo 2), e palição pode ser o melhor caminho.

Houve muitos avanços no tratamento das DALs,[4] e centros especializados podem aconselhar sobre os avanços recentes. Muitos dos tratamentos, como a terapia de reposição enzimática (TRE), são caros, e apenas médicos experientes devem prescrevê-los. A TRE foi estabelecida para várias DALs; na Europa, ela pode ser administrada na casa do próprio paciente para doença de Gaucher, Fabry, Pompe, distúrbios de mucopolissacaridose (MPS) I e MPS II.

Fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, especialistas em cuidados clínicos, psicólogos, professores e assistentes sociais são todos membros apropriados da equipe multidisciplinar ampliada.

Doenças de Gaucher

Doença de Gaucher do tipo 1

- Pessoas levemente afetadas, por exemplo, com hemoglobina normal, plaquetas $>100 \times 10^9/L$, aumento mínimo do fígado e baço, sem lesões ósseas na ressonância nuclear magnética (RNM), justificam observação, mas podem não precisar de tratamento específico.
- A esplenectomia deve ser evitada; ela melhora as contagens sanguíneas, mas predispõe à doença óssea mais grave em longo prazo e à hipertensão pulmonar.
- Pode haver doença esquelética que causa dor óssea ou fratura; pode ser necessária cirurgia ortopédica para tratar as articulações afetadas.
- O aumento da incidência de neoplasias hematológicas em adultos deve ser monitorado quanto a: especialmente mieloma, mas também outras doenças, como linfoma não Hodgkin.
- Doença de Parkinson e cirrose hepática são outras complicações em longo prazo que requerem monitoramento e tratamento.
- A TRE está disponível há >15 anos. Pacientes assintomáticos não exigem tratamento. No entanto, a TRE deve ser considerada em todas as crianças com doença de Gaucher, e em adultos com reduções significativas nas contagens sanguíneas (por exemplo, nível de hemoglobina (Hb) <100 g/L [10 g/dL], plaquetas $<100 \times 10^9/L$), aumento significativo de órgãos (por exemplo, tamanho do baço >10 x o normal), presença de doença esquelética demonstrada na RNM e/ou qualquer outro dano a órgãos (por exemplo, evidência de lesão do pulmão). A TRE tem benefício comprovado na melhora de anormalidades hematológicas e dores ósseas, e na redução do tamanho do fígado e baço. Densidade óssea, função pulmonar e qualidade de vida também melhoram.[52] [53] [54] Novas preparações de TRE foram desenvolvidas e estão agora disponíveis para a doença de Gaucher do tipo 1; por exemplo, velaglucerase alfa e[55] [56] [57] [58] e taliglucerase alfa.
- Foi demonstrado que a terapia de redução de substrato (TRS) melhora a anemia, a trombocitopenia, o aumento do fígado/baço e a osteoporose.[59] A TRS é uma terapia por via oral utilizada em pacientes que não toleram a TRE ou naqueles com acesso venoso difícil.[59] [60] [61] [62] [63]
- Transplantes de células-tronco foram realizados no passado, mas a TRE é mais segura.[64]

Doença de Gaucher do tipo 2

- A doença de Gaucher neuronopática aguda do tipo 2 só deve ser tratada com medidas de suporte, pois a morte prematura é comum.
- Complicações da doença incluem convulsões, atraso no neurodesenvolvimento e distúrbios da motilidade ocular, as quais precisam ser consideradas como parte do manejo da doença.
- A doença de Gaucher do tipo 2 é essencialmente intratável.
- A terapia de reposição enzimática não é efetiva.

Doença de Gaucher do tipo 3

- Distúrbios da motilidade ocular, atraso no neurodesenvolvimento e doença esquelética são complicações dessa doença.
- Tipicamente, acomete crianças e adultos jovens; os aspectos viscerais e esqueléticos da doença respondem bem à TRE, mas não há melhora das manifestações neurológicas, pois a TRE não consegue atravessar a barreira hematoencefálica.[65] [66]

Doença de Fabry

Há um grande número de aspectos gerais de suporte no manejo dessa doença multissistêmica.

- O alívio da dor com gabapentina ou pregabalina é indicado para dor neuropática. Carbamazepina também é amplamente usada. Anti-inflamatórios não esteroidais devem ser usados com moderação, pois esses pacientes muitas vezes apresentam nefropatia.
- As lesões cutâneas podem necessitar de cirurgia estética ou laserterapia.

[Fig-3]

[Fig-4]

- A pressão arterial e a proteinúria devem ser monitoradas regularmente com intervenção precoce de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou antagonistas do receptor de angiotensina II.[67]
- A avaliação cardíaca é essencial; o reconhecimento precoce de arritmia é importante. Cirurgia, incluindo inserção de marca-passos, ressecção do septo, substituição da valva, e até mesmo o transplante cardíaco, deve ser considerada.[68]
- Acidentes vasculares cerebrais e ataques isquêmicos transitórios requerem cuidadosa avaliação neurológica e medidas profiláticas antitrombose (por exemplo, aspirina em baixas doses).
- Avaliação gastrointestinal, terapia sintomática e endoscopia podem ser necessárias para descartar as condições associadas.[69]
- Depressão é comum na doença de Fabry; a família deve ser observada em conjunto, sempre que possível. Aconselhamento pode ser necessário.
- Surdez é altamente provável.

Tratamento específico com TRE ou terapia com chaperonas

- Agalsidase alfa e beta foram avaliadas por ensaios clínicos randomizados e cegos.[70] [71] Os resultados formaram a base para licenciamento dos produtos e demonstraram segurança e eficácia (dados de grau 1). Houve vários estudos de centros individuais,[72] dados de ensaios de fase IV[73] e dados de registros[74] [75] que demonstraram melhora nos desfechos cardíacos e renais, melhora da dor e qualidade de vida e melhora da sintomatologia gastrointestinal. Os produtos são seguros para uso em crianças e têm o mesmo benefício em homens e mulheres. A

produção de anticorpos é provocada pela TRE em homens, mas o impacto disso sobre a eficácia do tratamento é desconhecido. Mulheres não desenvolvem anticorpos, talvez porque sejam heterozigotas e tenham enzimas circulantes.

- Diretrizes para diagnóstico e tratamento estão disponíveis e são atualizadas regularmente.[76] [77] [78] [79] [80] De modo geral, concorda-se que a TRE pode retardar a evolução da lesão orgânica nos rins e no coração, mas esses órgãos podem não retornar à função normal. Homens devem ser tratados logo que desenvolvem sintomas; mulheres devem ser consideradas para tratamento se os sintomas não respondem às medidas de suporte.[35] Todos os pacientes com doença de Fabry e evidência de lesão de órgão devem ser submetidos à TRE. Agalsidase alfa e beta geralmente são consideradas equivalentes em termos de eficácia.[81] [82] [83] Uma revisão Cochrane concluiu que a TRE com agalsidase alfa ou beta para a doença de Fabry tem impacto limitado sobre a evolução da doença.[79]
- O migalastat é uma chaperona oral que aumenta a atividade da enzima endógena alfa-galactosidase A em pacientes com uma mutação favorável. Ensaios demonstraram a segurança e a utilidade desta terapia em pacientes com mutações favoráveis, e o tratamento é atualmente licenciado e está disponível nos EUA, Europa, Canadá, Japão e vários outros países.[84] [85] [86] [87] Os médicos precisam confirmar que a mutação do paciente é favorável. O fabricante aconselha evitá-la se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) for inferior a 30 mL/minute/1.73 m². O migalastat é adequado para pacientes que nunca receberam tratamento e para pacientes que mudaram da TRE para este tratamento. As diretrizes de tratamento formal para o migalastat ainda não foram elaboradas.

Distúrbios de MPS

Manejo geral e de suporte

- Uma abordagem multidisciplinar é essencial, pois MPS é um distúrbio multissistêmico. A participação de um especialista deve ser obtida precocemente.
- Problemas precoces podem surgir com doença cardíaca e respiratória; especial atenção deve ser dada às vias aéreas em todos os momentos.[88]
- Complicações otorrinolaringológicas incluem infecção otológicas frequentes.[89]
- Complicações musculoesqueléticas são comuns e a participação de outros especialistas, como cirurgiões ortopedistas e neurocirurgiões, é essencial.[90] [91] Uma complicação com potencial risco de vida, particularmente durante a anestesia, é a compressão da medula espinhal decorrente de estenose na região craniocervical.[91] A síndrome do túnel do carpo é frequente, assim como deformidades da giba.[92]
- Uma avaliação cardíaca pré-operatória cuidadosa deve ser realizada em todos os pacientes, dado o número de anomalias valvares cardíacas que ocorrem nesse grupo de doenças.

Tratamento específico

- O transplante de células-tronco deve ser considerado para pacientes gravemente afetados e é de valor estabelecido, por exemplo, na MPS I grave, na MPS VI e na leucodistrofia metacromática.[93]
- A TRE tem benefício estabelecido na MPS I, II, IVA (síndrome de Morquio tipo A) e VI,[94] [95] [96] e a vestronidase alfa foi aprovada para o tipo VII (síndrome de Sly). Estão em andamento ensaios clínicos de Fase III com a vestronidase alfa.[97]
- A TRE está em desenvolvimento para várias outras condições, incluindo leucodistrofia metacromática e doença de Krabbe.[3] As evidências de eficácia baseiam-se em dados de ensaios clínicos, embora estes possam ser limitados.[95] Especificamente, as evidências dos efeitos

da TRE no crescimento, apneia do sono, função cardíaca, qualidade de vida e mortalidade são limitadas.

doença de Pompe

Os cuidados gerais e de suporte para neonatos são multidisciplinares, envolvendo neurologistas, anestesistas e cardiologistas. A TRE é licenciada para crianças e adultos.

Uma revisão sistemática Cochrane não constatou nenhum ensaio que comparasse a eficácia e a segurança da terapia de reposição enzimática com outra intervenção, com a ausência de intervenção ou com um placebo.[98] Constatou-se um único ensaio, composto por 18 participantes, que comparava 20 mg/kg ou 40 mg/kg de alglucosidase alfa administrada a cada 2 semanas. O ensaio forneceu evidências de baixa qualidade de que o tratamento em longo prazo com alglucosidase alfa prolongava acentuadamente a sobrevida, bem como a sobrevivência sem ventilação, e melhorou a cardiomiopatia (evidências de baixa qualidade); mas a função cardíaca, o desenvolvimento motor e a proporção de crianças sem ventilação invasiva foram semelhantes para ambas as doses com uma duração mediana de tratamento de 2.3 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos de dose, e a proporção de risco foi de 0.83 (intervalo de confiança de 95% 0.40 a 1.76) (baixa qualidade de evidências) no número de crianças que apresentaram um ou mais eventos relacionados à infusão. São necessários ensaios randomizados, devidamente elaborados, para determinar o regime de dose ideal.

doença de Tay-Sachs

Somente cuidados paliativos são necessários para a forma infantil.

As formas de início na fase juvenil ou adulta requerem cuidados de suporte, educação quanto a necessidades especiais e avaliação neurológica. Demência e ataxia são complicações em longo prazo que precisam ser consideradas no manejo.

A TRE não está disponível para a doença de Tay-Sachs.

Doenças de Niemann-Pick

Cuidados paliativos são necessários apenas para a forma infantil grave de Niemann-Pick do tipo A. Os cuidados de suporte são indicados para as formas menos graves.

Niemann-Pick do tipo B se apresenta tipicamente em adultos com doença pulmonar e/ou hepatoesplenomegalia. Essa doença é essencialmente intratável. A abordagem é apenas de suporte. Terapias de suporte devem ser orientadas por avaliações feitas por um pneumologista, gastroenterologista e hematologista.

Niemann-Pick do tipo C é extremamente variável, mas a avaliação neurológica geralmente é importante. A terapia de redução de substrato (TRS) está disponível para Niemann-Pick do tipo C.[99] [99] A avaliação neurológica antes da TRS é importante.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
doença de Gaucher do tipo 1		
	1a	terapia de suporte
	adjunto	terapia de reposição enzimática
	adjunto	terapia de redução de substrato
doença de Gaucher do tipo 2		
	1a	terapia de suporte
doença de Gaucher do tipo 3		
	1a	terapia de suporte
	adjunto	terapia de reposição enzimática
Doença de Fabry		
	1a	terapia de suporte
	adjunto	terapia de reposição enzimática ou com chaperonas
	mais	profilaxia de ataque isquêmico transitório (AIT) e acidente vascular cerebral (AVC)
■ com dor neuropática	mais	alívio da dor
■ com lesões cutâneas	mais	cirurgia cosmética ou tratamento a laser
■ com hipertensão ou proteinúria	mais	inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor de angiotensina II
■ com arritmias	mais	marca-passo + avaliação para cirurgia cardíaca
mucopolissacaridose (MPS)		
	1a	terapia de suporte
	mais	terapia de reposição enzimática
	adjunto	transplante de células-tronco
doença de Pompe		
	1a	terapia de suporte
	adjunto	terapia de reposição enzimática
doença de Tay-Sachs		
	1a	terapia de suporte
Doença de Niemann-Pick		
	1a	terapia de suporte
	adjunto	terapia de redução de substrato

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

doença de Gaucher do tipo 1

1a terapia de suporte

» Uma abordagem multidisciplinar é essencial, pois essas doenças são distúrbios multissistêmicos; muitos especialistas diferentes podem estar envolvidos no cuidado de pacientes individuais. É recomendável o envolvimento precoce de centros especializados; os cuidados devem ser coordenados pelo centro.

» O médico deve monitorar doença esquelética, neoplasias hematológicas, doença de Parkinson e cirrose hepática, além de controlar essas complicações à medida que surgem.

adjunto terapia de reposição enzimática

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imiglucerase**: crianças e adultos: 60 unidades/kg por via intravenosa a cada 2 semanas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta

OU

» **velaglucerase alfa**: crianças com ≥ 4 anos de idade e adultos: 60 unidades/kg por via intravenosa a cada 2 semanas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta

OU

» **taliglucerase alfa**: crianças com ≥ 4 anos de idade e adultos: 60 unidades/kg por via intravenosa a cada 2 semanas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta

» Os pacientes devem ser tratados sob a supervisão de especialistas. A redução da dose pode ser possível após os pacientes se estabilizarem.

» Pacientes assintomáticos não exigem tratamento. No entanto, a terapia de reposição enzimática (TRE) deve ser considerada em

Em curso

todas as crianças, e em adultos com reduções significativas nas contagens sanguíneas (por exemplo, nível de hemoglobina (Hb) <100 g/L [10 g/dL], plaquetas <100 x 10⁹/L), aumento significativo de órgãos (por exemplo, tamanho do baço >10x o normal), presença de doença esquelética demonstrada na ressonância nuclear magnética (RNM) e/ou qualquer outro dano a órgãos (por exemplo, evidência de lesão do pulmão). A TRE tem benefício comprovado na melhora de anormalidades hematológicas e dores ósseas, e na redução do tamanho do fígado e baço. Densidade óssea, função pulmonar e qualidade de vida também melhoram.

» A taliglucerase é uma forma de TRE derivada de plantas. Em 2012, a Food and Drug Administration (FDA) nos EUA aprovou seu uso para a doença de Gaucher, mas o Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da European Medicines Agency não recomendou a autorização para comercialização.

adjunto terapia de redução de substrato

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **miglustate**: adultos: 100 mg por via oral três vezes ao dia, ajustar de acordo com a resposta

OU

» **eliglustate**: adultos: a dose depende da genotipagem do CYP2D6 e da administração conjunta de medicamentos que interagem; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
Estabeleça o genótipo do paciente usando um exame validado para determinar a genotipagem do CYP2D6 antes de iniciar a terapia. National Institute for Health and Care Excellence. Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease. June 2017 [internet publication]. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst5>

» É adequada para pacientes afetados menos gravemente que não conseguem tolerar a terapia intravenosa ou que são alérgicos às preparações da terapia de reposição enzimática disponíveis.

» Mostrou-se que a terapia de redução de substrato melhora a anemia, a trombocitopenia,

Em curso

o aumento do fígado/baço e a osteoporose.[59]
[60] [61] [62] [63]

doença de Gaucher do tipo 2

1a **terapia de suporte**

» Uma abordagem multidisciplinar é essencial, pois essas doenças são distúrbios multissistêmicos; muitos especialistas diferentes podem estar envolvidos no cuidado de pacientes individuais. É recomendável o envolvimento precoce de centros especializados; os cuidados devem ser coordenados pelo centro.

» A doença de Gaucher do tipo 2 é essencialmente intratável. O médico deve monitorar e tratar convulsões, atraso do neurodesenvolvimento e distúrbios da motilidade ocular.

» A terapia de reposição enzimática não é efetiva.

doença de Gaucher do tipo 3

1a **terapia de suporte**

» Uma abordagem multidisciplinar é essencial, pois essas doenças são distúrbios multissistêmicos; muitos especialistas diferentes podem estar envolvidos no cuidado de pacientes individuais. É recomendável o envolvimento precoce de centros especializados; os cuidados devem ser coordenados pelo centro.

» O médico deve monitorar e tratar complicações de distúrbios da motilidade ocular, atraso do neurodesenvolvimento e doença esquelética.

adjunto **terapia de reposição enzimática**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imiglucerase**: crianças e adultos: 60 unidades/kg por via intravenosa a cada 2 semanas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta

OU

» **velaglucerase alfa**: crianças com ≥ 4 anos de idade e adultos: 60 unidades/kg por via intravenosa a cada 2 semanas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta

Em curso

» Pacientes assintomáticos não exigem tratamento. No entanto, a TRE deve ser considerada em todas as crianças, e em adultos com reduções significativas nas contagens sanguíneas (por exemplo, nível de Hb <100 g/L [10 g/dL], plaquetas <100 x 10⁹/L), aumento significativo de órgãos (por exemplo, tamanho do baço >10x o normal), presença de doença esquelética demonstrada na RNM e/ou qualquer outro dano a órgãos (por exemplo, evidência de lesão do pulmão). Os aspectos viscerais e esqueléticos da doença respondem bem à TRE, mas não há melhoras das manifestações neurológicas, pois a TRE não consegue atravessar a barreira hematoencefálica.[65] [66]

Doença de Fabry

1a **terapia de suporte**

» Uma abordagem multidisciplinar é essencial, pois essas doenças são distúrbios multissistêmicos; muitos especialistas diferentes podem estar envolvidos no cuidado de pacientes individuais. É recomendável o envolvimento precoce de centros especializados; os cuidados devem ser coordenados pelo centro.

» Há um grande número de aspectos gerais de suporte no manejo dessa doença multissistêmica.

adjunto **terapia de reposição enzimática ou com chaperonas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alfa-agalsidase**: crianças ≥7 anos de idade e adultos: 0.2 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas

OU

» **beta-agalsidase**: crianças ≥8 anos de idade e adultos: 1 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas

OU

» **migalastat**: adultos: 123 mg por via oral uma vez ao dia em dias alternados

» A produção de anticorpos é provocada pela TRE em homens, mas o impacto disso sobre a eficácia do tratamento é desconhecido. Mulheres não desenvolvem anticorpos, talvez

Em curso

porque sejam heterozigotas e tenham enzimas circulantes.

» A TRE pode retardar a evolução da lesão orgânica nos rins e no coração, mas esses órgãos podem não retornar à função normal. Homens devem ser tratados logo que desenvolvem sintomas; mulheres devem ser consideradas para tratamento se os sintomas não respondem às medidas de suporte. Todos os pacientes com doença de Fabry e evidência de lesão de órgão devem ser submetidos à TRE.

» Recomendações sobre o uso de TRE se houver falta dessa terapia foram publicadas.[101] Essas recomendações foram publicadas em 2011, quando beta-agalsidase (um dos dois produtos disponíveis para a doença de Fabry) estava passando por dificuldades de produção.

» O migalastat é uma chaperona oral que aumenta a atividade da enzima endógena alfa-galactosidase A em pacientes com uma mutação favorável. Ensaios demonstraram a segurança e a utilidade desta terapia em pacientes com mutações favoráveis, e o tratamento é atualmente licenciado e está disponível nos EUA, Europa, Canadá, Japão e vários outros países.[84] [85] [86] [87] Os médicos precisam confirmar que a mutação do paciente é favorável. O fabricante aconselha evitá-la se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) for inferior a 30 mL/minute/1.73 m². O migalastat é adequado para pacientes que nunca receberam tratamento e para pacientes que mudaram da TRE para este tratamento. As diretrizes de tratamento formal para o migalastat ainda não foram elaboradas.

mais **profilaxia de ataque isquêmico transitório (AIT) e acidente vascular cerebral (AVC)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aspirina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» Acidentes vasculares cerebrais e ataques isquêmicos transitórios (AITs) requerem cuidadosa avaliação neurológica e medidas profiláticas antitrombose (por exemplo, aspirina em baixas doses).

■ com dor neuropática

mais **alívio da dor**

Em curso

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **gabapentina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 1800-3600 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

OU

» **pregabalina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 150-300 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **carbamazepina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 200-1600 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

» O alívio da dor com gabapentina ou pregabalina é indicado para dor neuropática. Carbamazepina também é amplamente usada.

» Anti-inflamatórios não esteroidais devem ser usados com moderação, pois esses pacientes muitas vezes apresentam nefropatia.

■ com lesões cutâneas

mais

cirurgia cosmética ou tratamento a laser

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As lesões cutâneas podem necessitar de cirurgia estética ou laserterapia.

[Fig-3]

[Fig-4]

■ com hipertensão ou proteinúria

mais

inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor de angiotensina II

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **enalapril**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 2.5 a 40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Em curso

■ com arritmias

mais

» **irbesartana**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 150-300 mg por via oral uma vez ao dia

» Pressão arterial (PA) e proteinúria devem ser monitoradas regularmente com intervenção precoce.

marca-passo + avaliação para cirurgia cardíaca

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A avaliação cardíaca é essencial em pacientes com doença de Fabry. O reconhecimento precoce de arritmia é importante, e a condição deve ser tratada com um marca-passo. Além disso, cirurgia, incluindo inserção de marca-passos, ressecção do septo, substituição da valva, e até mesmo o transplante cardíaco, deve ser considerada.[68]

mucopolissacaridose (MPS)

1a

terapia de suporte

» Uma abordagem multidisciplinar é essencial, pois essas doenças são distúrbios multissistêmicos; muitos especialistas diferentes podem estar envolvidos no cuidado de pacientes individuais. É recomendável o envolvimento precoce de centros especializados; os cuidados devem ser coordenados pelo centro.

» Problemas musculoesqueléticos incluem deformidade espinhal, síndrome do túnel do carpo e neuropatia compressiva. Pode haver compressão da medula espinhal decorrente de estenose na região craniocervical.[91] Hidrocefalia comunicante e convulsões podem ocorrer. Os pacientes também podem apresentar valvopatia cardíaca que requer avaliação cirúrgica.

» Todos esses distúrbios necessitam de avaliação detalhada. Fisioterapia, suportes, injeções locais, tudo é possível; terapia cirúrgica pode ser necessária.[90] [91]

mais

terapia de reposição enzimática

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

MPS I

Em curso

» **laronidase**: crianças >5 anos de idade e adultos: 0.58 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana

OU

MPS II

» **idursulfase**: crianças >5 anos de idade e adultos: 0.5 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana

OU

síndrome de Morquio tipo A (IVA) na MPS

» **elosulfase alfa**: crianças >5 anos de idade e adultos: 2 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana

OU

MPS VI

» **galsulfase**: crianças >5 anos de idade e adultos: 1 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana

OU

MPS VII

» **vestronidase alfa**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A terapia de reposição enzimática (TRE) tem benefício estabelecido na MPS I, II, IVA (síndrome de Morquio tipo A) e VI:[94] [95] [96] e a vestronidase alfa foi aprovada para o tipo VII (síndrome de Sly). Estão em andamento ensaios clínicos de Fase III com a vestronidase alfa.[97]

» A TRE está em desenvolvimento para várias outras condições, incluindo leucodistrofia metacromática e doença de Krabbe.[3] As evidências da eficácia baseiam-se em dados limitados de um ensaio clínico (grau 1), especialmente quanto a desfechos como crescimento, apneia do sono, função cardíaca, qualidade de vida e mortalidade.[95]

adjunto**transplante de células-tronco**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O transplante de células-tronco deve ser considerado para pacientes gravemente afetados e é de valor estabelecido, por exemplo,

Em curso

na MPS I grave, na MPS VI e na leucodistrofia metacromática.[93]

doença de Pompe

1a terapia de suporte

» Uma abordagem multidisciplinar é essencial, pois essas doenças são distúrbios multissistêmicos; muitos especialistas diferentes podem estar envolvidos no cuidado de pacientes individuais. É recomendável o envolvimento precoce de centros especializados; os cuidados devem ser coordenados pelo centro.

» Os cuidados gerais e de suporte para neonatos são multidisciplinares, envolvendo neurologistas, anestesistas e cardiologistas.

» Insuficiência respiratória e apneia obstrutiva do sono podem necessitar de diferentes graus de suporte ventilatório.

adjunto terapia de reposição enzimática

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aglucosidase alfa**: crianças >1 mês de idade: 20 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas

» A terapia de reposição enzimática é licenciada em crianças e adultos.

doença de Tay-Sachs

1a terapia de suporte

» Somente cuidados paliativos são necessários para a forma infantil.

» As formas de início na fase juvenil ou adulta requerem cuidados de suporte, educação quanto a necessidades especiais e avaliação neurológica. Demência e ataxia são complicações em longo prazo que precisam ser consideradas no manejo.

» A terapia de reposição enzimática não está disponível para a doença de Tay-Sachs.

Doença de Niemann-Pick

1a terapia de suporte

» Cuidados paliativos são necessários apenas para a forma infantil grave de Niemann-Pick do

Em curso

tipo A. Os cuidados de suporte são indicados para as formas menos graves.

» Niemann-Pick do tipo B se apresenta tipicamente em adultos com doença pulmonar e/ou hepatoesplenomegalia.

» Niemann-Pick do tipo C é extremamente variável, mas a avaliação neurológica geralmente é importante. A terapia de reposição enzimática está disponível para o tipo C.

adjunto

terapia de redução de substrato

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **miglustate**: adultos: 100 mg por via oral três vezes ao dia, ajustar de acordo com a resposta

» A terapia de redução de substrato está disponível apenas para Niemann-Pick do tipo C.[99]

Novidades

Terapia com chaperonas

Consiste em moléculas pequenas que aumentam a atividade da enzima deficiente em pacientes com atividade enzimática residual.^{[102] [103]} Esses compostos auxiliam o tráfego intracelular da enzima para melhorar a disponibilidade para o lisossomo a partir do retículo endoplasmático. A limitação é que eles provavelmente são específicos para a mutação, embora tenha sido demonstrado que a mesma molécula de chaperona funciona em várias mutações. Essa terapia tem o potencial de tratar o sistema nervoso central e apresenta melhor distribuição para os ossos. Ela pode funcionar em combinação com a terapia de reposição enzimática e não é afetada por anticorpos. Há ensaios em andamento sobre as doenças de Fabry e de Pompe; um estudo de fase 2 sobre a doença de Gaucher não conseguiu demonstrar benefícios clínicos e foi finalizado em 2010. O migalastat foi aprovado e é atualmente usado para o tratamento da doença de Fabry.

Terapia de reposição enzimática

A olipudase alfa tem designação de terapia inovadora da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para a doença de Niemann-Pick tipo B. A European Medicines Agency concedeu autorização de comercialização do velmanase alfa como terapia de reposição enzimática de longo prazo em adultos, adolescentes e crianças com formas leves a moderadas da alfa manosidose. Ele é usado para o tratamento de efeitos não neurológicos, pois, aparentemente, não chega ao cérebro. O FDA concedeu a designação de tramitação rápida ("fast track") para o pegunigalsidase alfa, um recombinante expresso por células de plantas, peguilado, candidato reticulado da alfa-galactosidase-A ao tratamento da doença de Fabry.

Terapia gênica

Estudos em animais e alguns em seres humanos mostram aplicações potenciais da terapia gênica em uma variedade de doenças do armazenamento lisossomal (DALs).^{[103] [104]}

Terapia celular

O transplante de células-tronco do cordão umbilical tem um papel estabelecido no tratamento de DALs neonatais; os resultados são melhores quando o processo é realizado precocemente.^[105] As células mesenquimais podem ter capacidade de amadurecer em uma variedade de tecidos e órgãos.

Terapia de restauração de proteína

O ataluren, uma terapia de restauração de proteínas, recebeu a designação de medicamento órfão em alguns países e na Europa para o tratamento de MPS I.

Recomendações

Monitoramento

Aconselha-se o monitoramento em longo prazo por uma equipe multidisciplinar de especialistas; consultas pelo menos a cada 6 meses para pacientes que recebem tratamento, ou anuais para pacientes em observação. Aconselhamento genético, detecção de portadores e rastreamento dos membros da família podem ser necessários.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a tentar se manter positivos, apesar das enormes adversidades decorrentes de tais condições. A orientação de um especialista de um centro com uma abordagem multidisciplinar é de grande utilidade. Organizações de apoio a pacientes fornecem suporte e literatura valiosos.

- [\[Fabry Support & Information Group\]](#)
- [\[National Gaucher Foundation\]](#)
- [\[International Pompe Association\]](#)
- [\[National Tay-Sachs & Allied Diseases Association\]](#)
- [\[National Niemann-Pick Disease Foundation\]](#)

As doenças do armazenamento lisossomal geralmente são raras; durante sua jornada, os pacientes consultarão muitos médicos e cuidadores, os quais podem saber menos sobre a doença que o próprio paciente. Os pacientes devem estar preparados para indicar-lhes fontes de aconselhamento de especialistas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
convulsões	curto prazo	alta
Encontradas na doença de Gaucher do tipo 2 e nos distúrbios de mucopolissacaridose.		
atraso no neurodesenvolvimento	curto prazo	alta
Encontrados na doença de Gaucher dos tipos 2 e 3.		
distúrbios da motilidade ocular	curto prazo	alta
Encontrados na doença de Gaucher dos tipos 2 e 3.		
morte prematura	curto prazo	alta
Encontrada na doença de Gaucher do tipo 2.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Doença de Parkinson	longo prazo	média
Encontrada na doença de Gaucher na fase adulta do tipo 1.		
cirrose hepática	longo prazo	média
Encontrada na doença de Gaucher na fase adulta do tipo 1.		
acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório	longo prazo	média
Encontrada na doença de Fabry.		
neoplasia hematológica	longo prazo	baixa
Encontrada na doença de Gaucher na fase adulta do tipo 1. Inclui mieloma e linfoma.		
doença esquelética	variável	alta
Doença esquelética que causa dor e fratura nos ossos e necessidade de cirurgia. Encontrada nas doenças de Gaucher na fase adulta dos tipos 1 e 3.		
insuficiência renal em estágio terminal	variável	alta
Encontrada na doença de Fabry.		
cardiomegalia	variável	alta
Encontrada na doença de Fabry.		
arritmias	variável	alta
Encontrada na doença de Fabry.		
surdez	variável	alta
Encontrada na doença de Fabry.		
depressão	variável	alta
Encontrada na doença de Fabry.		
anticorpos induzidos por terapia de reposição enzimática	variável	alta
Desenvolvimento de anticorpos contra a enzima infundida (homens apenas com doença de Fabry; mulheres não desenvolvem anticorpos, talvez porque sejam heterozigotas e tenham enzima circulante).		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência respiratória	variável	alta
Encontrada na doença de Pompe. Requer suporte ventilatório.		
apneia obstrutiva do sono	variável	alta
Encontrada na doença de Pompe.		
anticorpos induzidos por terapia de enzima recombinante	variável	alta
Encontrada na doença de Pompe. Desenvolvimento de anticorpos contra enzimas recombinantes infundidas.		
complicações com a anestesia	variável	alta
Encontradas nos distúrbios de mucopolissacaridose e na doença de Pompe.		
deformidade espinhal	variável	alta
Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose.		
síndrome do túnel do carpo	variável	alta
Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose.		
neuropatia compressiva	variável	alta
Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose.		
compressão da medula espinhal	variável	alta
Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose. Decorrente de estenose na região craniocervical.		
hidrocefalia comunicante	variável	alta
Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose.		
valvopatia cardíaca	variável	alta
Encontrado nos distúrbios de mucopolissacaridose. Requer avaliação cirúrgica.		

Prognóstico

A perspectiva para os pacientes melhorou drasticamente para esses diversos distúrbios. A legislação de medicamentos órfãos na Europa e nos EUA tornou-a financeiramente atraente para empresas desenvolverem medicamentos para pacientes com doenças raras concedendo exclusividade de mercado e proteção de patente estendida. No entanto, as principais áreas de necessidades não atendidas permanecem. As abordagens de tratamento atuais são extremamente caras e há debate sobre o custo-efetividade. A maioria dos tratamentos disponíveis não acessa o sistema nervoso central (SNC).

A distribuição pelos tecidos da terapia de reposição enzimática (TRE) é limitada e, embora, a TRE seja extremamente efetiva para manifestações viscerais e de medula óssea da doença de Gaucher, é menos efetiva para as manifestações esqueléticas. O tratamento da doença de Fabry e da doença de Pompe é mais desafiador, da mesma forma que a TRE é para os distúrbios de mucopolissacaridose.

A formação de anticorpos provavelmente reduz a efetividade da TRE. Os dados da doença de Gaucher mostram pouco impacto das enzimas sobre a efetividade da TRE. Os anticorpos provavelmente afetam a eficácia da TRE na doença de Pompe. Há estudos em andamento para outras doenças do armazenamento lisossomal (DALs).

Doença de Gaucher

O tipo 1 da doença de Gaucher é passível de TRE e há melhora da expectativa de vida. A terapia de redução de substrato é adequada para pacientes afetados menos gravemente com o tipo 1 da doença que não conseguem tolerar a terapia intravenosa ou que são alérgicos às preparações disponíveis da terapia de reposição enzimática. O tipo 2 permanece essencialmente intratável. O tipo 3 é clinicamente diverso e os aspectos não pertencentes ao SNC da doença respondem bem à TRE. TRE mais barata permitirá o acesso ampliado em todo o mundo. As abordagens das terapias com chaperona e gênica estão sendo exploradas.

Doença de Fabry

A TRE teve um impacto substancial no tratamento de homens, mulheres e crianças. É provável que a expectativa de vida seja melhorada, pois a TRE melhora a função dos órgãos críticos (por exemplo, rim, coração). No entanto, a TRE não reverte danos graves a órgãos e há dúvidas sobre quando começar o tratamento, a dose e o impacto de anticorpos.

doença de Pompe

A TRE prolonga a vida dos doentes, especialmente de neonatos. A formação de anticorpos pode ser reduzida com novas abordagens na dessensibilização.

Outras DALs

Embora haja uma grande melhora das perspectivas para outras DALs, os desafios permanecem. Muitas continuam sendo intratáveis, e os cuidados de suporte são importantes. O acesso a medicamentos, o diagnóstico precoce e o aumento da conscientização dos médicos são outros desafios.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease

Publicado por: Hunter Syndrome European Expert Council

Última publicação em:
2011

Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease

Publicado por: European Roundtable on the Haematological Aspects of Gaucher disease

Última publicação em:
2007

Internacional

Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update

Publicado por: Niemann-Pick disease type C Guidelines Working Group 1

Última publicação em:
2012

Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines

Publicado por: International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I

Última publicação em:
2009

Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI

Publicado por: International Group of Experts in the Management of Patients with Mucopolysaccharidosis VI

Última publicação em:
2007

Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement

Publicado por: International Panel of Physicians with Expertise in Fabry Disease

Última publicação em:
2006

Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease

Publicado por: Seminars in Hematology

Última publicação em:
2004

Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients

Publicado por: International Collaborative Gaucher's Group

Última publicação em:
2004

Internacional

Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy

Publicado por: Annals of Internal Medicine

Última publicação em:
2003

América do Norte

Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals

Publicado por: American College of Medical Genetics

Última publicação em:
2011

Carrier screening for genetic disorders in individuals of Ashkenazi Jewish descent

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Canadian College of Medical Geneticists

Última publicação em:
2006

Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease

Publicado por: National Kidney Foundation

Última publicação em:
2006

Pompe disease diagnosis and management guideline

Publicado por: ACMG Work Group on Management of Pompe Disease

Última publicação em:
2006

Diretrizes de tratamento

Europa

Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Migalastat for treating Fabry disease

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease

Publicado por: Hunter Syndrome European Expert Council

Última publicação em:
2011

Europa

Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure

Publicado por: European Consensus Panel

Última publicação em:
2011

Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease

Publicado por: European Roundtable on the Haematological Aspects of Gaucher disease

Última publicação em:
2007

Internacional

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children

Publicado por: European Journal of Pediatrics

Última publicação em:
2013

Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update

Publicado por: Niemann-Pick disease type C Guidelines Working Group 1

Última publicação em:
2012

Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines

Publicado por: International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I

Última publicação em:
2009

Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI

Publicado por: International Group of Experts in the Management of Patients with Mucopolysaccharidosis VI

Última publicação em:
2007

Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement

Publicado por: International Panel of Physicians with Expertise in Fabry Disease

Última publicação em:
2006

Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients

Publicado por: International Collaborative Gaucher Group

Última publicação em:
2004

Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease

Publicado por: Seminars in Hematology

Última publicação em:
2004

Internacional

Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy

Publicado por: Annals of Internal Medicine

Última publicação em:
2003

América do Norte

Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease

Publicado por: American Association of Neuromuscular and
Electrodiagnostic Medicine

Última publicação em:
2012

Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals

Publicado por: American College of Medical Genetics

Última publicação em:
2011

Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease

Publicado por: National Kidney Foundation

Última publicação em:
2006

Pompe disease diagnosis and management guideline

Publicado por: ACMG Work Group on Management of Pompe Disease

Última publicação em:
2006

Recursos online

1. [Fabry Support & Information Group](#) (*external link*)
2. [National Gaucher Foundation](#) (*external link*)
3. [International Pompe Association](#) (*external link*)
4. [National Tay-Sachs & Allied Diseases Association](#) (*external link*)
5. [National Niemann-Pick Disease Foundation](#) (*external link*)

Artigos principais

- Vellodi A. Lysosomal storage disorders. Br J Haematol. 2005 Feb;128(4):413-31. [Resumo](#)
- Mehta A, Winchester B, eds. Lysosomal storage disorders. A practical guide. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
- Peters C, Steward CG, National Marrow Donor Program, et al. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic disorders: an overview of outcomes and practice guidelines. Bone Marrow Transplant. 2003 Feb;31(4):229-39. [Resumo](#)
- Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. J Inher Metab Dis. 2009 Oct;32(5):660-4. [Resumo](#)
- Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. Mol Genet Metab. 2012 Jul;106(3):330-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Grabowski GA. Treatment perspectives for lysosomal storage diseases. Expert Opin Emerg Drugs. 2008 Mar;13(1):197-211. [Resumo](#)

Referências

1. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. Br J Haematol. 2005 Feb;128(4):413-31. [Resumo](#)
2. Cox TM, Cachón-González MB. The cellular pathology of lysosomal diseases. J Pathol. 2012 Jan;226(2):241-54. [Resumo](#)
3. Brady R. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases. Annu Rev Med. 2006;57:283-96. [Resumo](#)
4. Mehta A, Winchester B, eds. Lysosomal storage disorders. A practical guide. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999 Jan 20;281(3):249-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Zimran A, ed. Glycolipid storage disorders. Abingdon, UK: Adis International Communications; 2004.
7. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2005 Nov-Dec;35(3):355-64. [Resumo](#)
8. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet. 1993 Jan;52(1):85-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

9. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001 Nov;38(11):750-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005 Nov 19;366(9499):1794-6. [Resumo](#)
11. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Dec 18;50(25):2399-403. [Resumo](#)
12. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul;79(1):31-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Ries M, Ramaswami U, Parini R, et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2003 Nov;162(11):767-72. [Resumo](#)
14. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006 Jan;95(1):86-92. [Resumo](#)
15. Kaback M, Lim-Steele J, Dabholkar D, et al. Tay-Sachs disease - carrier screening, pre-natal diagnosis, and the molecular era. An international perspective, 1970 to 1993. The International TSD Data Collection Network. *JAMA.* 1993 Nov 17;270(19):2307-15. [Resumo](#)
16. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gauchers disease. *Lancet.* 2008 Oct 4;372(9645):1263-71. [Resumo](#)
17. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004 Jul;5(7):554-65. [Resumo](#)
18. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gauchers disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965 Jan 18;18:221-5. [Resumo](#)
19. Lloyd-Evans E, Pelled D, Riebeling C, et al. Glucosylceramide and glucosylsphingosine modulate calcium mobilization from brain microsomes via different mechanisms. *J Biol Chem.* 2003 Jun 27;278(26):23594-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Jolly RD, Brown S, Das AM, et al. Mitochondrial dysfunction in the neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Neurochem Int.* 2002 May;40(6):565-71. [Resumo](#)
21. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, et al. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM.* 1997 Jan;90(1):19-25. [Resumo](#)
22. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity: a novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994 Mar;93(3):1288-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Brinkman J, Wijburg FA, Hollak CE, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18: early biochemical surrogate markers in type B Niemann Pick disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(1):13-20. [Resumo](#)

24. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 26;105(8):2812-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Lloyd-Evans E, Morgan AJ, He X, et al. Niemann-Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium. *Nat Med*. 2008 Nov;14(11):1247-55. [Resumo](#)
26. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab*. 2006 Aug;88(4):307-14. [Resumo](#)
27. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Fabry Registrar. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registrar. *Mol Genet Metab*. 2008 Feb;93(2):112-28. [Resumo](#)
28. Beutler E. Carrier screening for Gaucher disease: more harm than good? *JAMA*. 2007 Sep 19;298(11):1329-31. [Resumo](#)
29. Zuckerman S, Lahad A, Shmueli A, et al. Carrier screening for Gaucher disease: lessons for low-penetrance, treatable diseases. *JAMA*. 2007 Sep 19;298(11):1281-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Maas M, Hangartner T, Mariani G, et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol*. 2008 Mar;37(3):185-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Zarate AY, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008 Oct 18;372(9647):1427-35. [Resumo](#)
32. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):769-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004 Mar;34(3):236-42. [Resumo](#)
34. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2006 Apr;43(4):347-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, et al. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest*. 2012 Apr;42(4):455-62. [Resumo](#)
36. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):19-29. [Resumo](#)
37. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogenous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004 May;144(5 suppl):S27-34. [Resumo](#)
38. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1342-53. [Resumo](#)
39. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):671-6. [Resumo](#)

40. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al; ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006 May;8(5):267-88. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
41. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, et al. Clinical manifestations and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):671-7. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
42. Jack RM, Gordon C, Scott CR, et al. The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. *Genet Med*. 2006 May;8(5):307-12. [Resumo](#)
43. Wood T, Bodamer OA, Burin MG, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Mol Genet Metab*. 2012 May;106(1):73-82. [Resumo](#)
44. Byers S, Rozaklis T, Brumfield LK, et al. Glycosaminoglycan accumulation and excretion in the mucopolysaccharidoses: characterization and basis of a diagnostic test for MPS. *Mol Genet Metab*. 1998 Dec;65(4):282-90. [Resumo](#)
45. An Y, Young SP, Kishnani PS, et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2005 Aug;85(4):247-54. [Resumo](#)
46. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type 1 Gaucher disease. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1211-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Zimran A, Elstein D, Kannai R, et al. Low-dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: effects of age, sex, genotype, and clinical features on response to treatment. *Am J Med*. 1994 Jul;97(1):3-13. [Resumo](#)
48. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, 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. [Resumo](#)
49. Escolar ML, Poe MD, Martin HR, et al. A staging system for infantile Krabbe disease to predict outcome after unrelated umbilical cord blood transplantation. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):e879-89. [Resumo](#)
50. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):335-41. [Resumo](#)
51. Linthorst GE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: A systematic review. *J Med Genetics*. 2010 Apr;47(4):217-22. [Resumo](#)
52. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991 May 23;324(21):1464-70. [Resumo](#)

53. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med.* 2002 Aug 1;113(2):112-9. [Resumo](#)
54. Gabrowski GA, Kolodny EH, Weinreb NJ, et al. Gaucher disease: phenotypic and genetic variation. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
55. Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood.* 2010 Jun 10;115(23):4651-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Morris JL. Velaglucerase alfa for the management of type 1 Gaucher disease. *Clin Ther.* 2012 Feb;34(2):259-71. [Resumo](#)
57. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2013 Mar;88(3):179-84. [Resumo](#)
58. Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol.* 2015 Jul;90(7):584-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Feb 17;313(7):695-706. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Cox TM, Aerts JM, Andria G, et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynorjirimycin (miglustat) in the management of type 1 (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(6):513-26. [Resumo](#)
61. Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynorjirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000 Apr 29;355(9214):1481-5. [Resumo](#)
62. Pastores GM, Giraldo P, Cherin P, et al. Goal-oriented therapy with miglustat in Gaucher disease. *Curr Med Res Opin.* 2009 Jan;25(1):23-37. [Resumo](#)
63. Poole RM. Eliglustat: first global approval. *Drugs.* 2014 Oct;74(15):1829-36. [Resumo](#)
64. Peters C, Steward CG, National Marrow Donor Program, et al. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic disorders: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Feb;31(4):229-39. [Resumo](#)
65. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis.* 2001 Jun;24(3):319-27. [Resumo](#)
66. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):660-4. [Resumo](#)

67. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(1):43-8. [Resumo](#)
68. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage diseases. *Heart.* 2007 Apr;93(4):528-35. [Resumo](#)
69. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;5(12):1447-53. [Resumo](#)
70. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001 Jul 5;345(1):9-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Jun 6;285(21):2743-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008 Feb;94(2):153-8. [Resumo](#)
73. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 16;146(2):77-86. [Resumo](#)
74. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest.* 2004Dec;34(12):838-44. [Resumo](#)
75. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al; Fabry Outcome Survey investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009 Dec 12;374(9706):1986-96. [Resumo](#)
76. Warnock DG, West ML. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006 Apr;13(2):138-47. [Resumo](#)
77. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006 Sep;8(9):539-48. [Resumo](#)
78. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003 Feb 18;138(4):338-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. El Dib R, Goma H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 25;(7):CD006663. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Schaefer RM, Tytki-Szymanska A, Hilz MJ, et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs.* 2009 Nov 12;69(16):2179-205. [Resumo](#)
81. Lidove O, Joly D, Barbey F, et al. Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract.* 2007 Feb;61(2):293-302. [Resumo](#)

82. West M, Bichet D, Casey R et al. Agalsidase alfa and agalsidase beta have similar effects on outcomes in Fabry disease— results from the canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab.* 2011 Feb; 102(2):S46.
83. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010 Sep;103(9):641-59. [Resumo](#)
84. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med.* 2016 Aug 11;375(6):545-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease. February 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
86. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017 Apr;54(4):288-96. [Erratum in: *J Med Genet.* 2018.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Apr 27;13(1):68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Shinhar SY, Zablocki RN, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide disorders. *Arch Otolaryngol.* 2004 Feb;130(2):233-7. [Resumo](#)
89. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, et al. Otorhinological manifestations of mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 May;69(5):589-95. [Resumo](#)
90. van der Linden MH, Kruijt MC, Sakkars RJ, et al. Orthopaedic management of Hurler's disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Jun;34(3):657-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Solanki GA, Alden TD, Burton BK, et al. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2012 Sep;107(1-2):15-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Pastores GM, Meere PA. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Jan;17(1):70-8. [Resumo](#)
93. Boelens JJ. Trends in hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Apr-Jun;29(2-3):413-20. [Resumo](#)
94. El Dib RP, Pastores GM. Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. *Genet Mol Res.* 2007 Sep 30;6(3):667-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, et al. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 5; (2):CD008185. [Texto completo](#) [Resumo](#)

96. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et al.; STRIVE Investigators. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*. 2014 Nov;37(6):979-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. NHS; National Institute for Health Research (NIHR). NIHR Innovation Observatory evidence briefing. Vestronidase alfa (UX-003) for mucopolysaccharidosis type VII (MPS 7; Sly syndrome) NIHRIO (HSRIC) ID: 11463. April 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
98. Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 20;(11):CD011539. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):330-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. National Institute for Health and Care Excellence. Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease. June 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
101. Linthorst GE, Germain DP, Hollak CE, et al; European Medicines Agency. Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT). *Mol Genet Metab*. 2011 Jan;102(1):99-102. [Resumo](#)
102. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid (alpha)-glucocerebrosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):99-109. [Resumo](#)
103. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet*. 2007 Mar;121(1):1-22. [Resumo](#)
104. Grabowski GA. Treatment perspectives for lysosomal storage diseases. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008 Mar;13(1):197-211. [Resumo](#)
105. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2069-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens

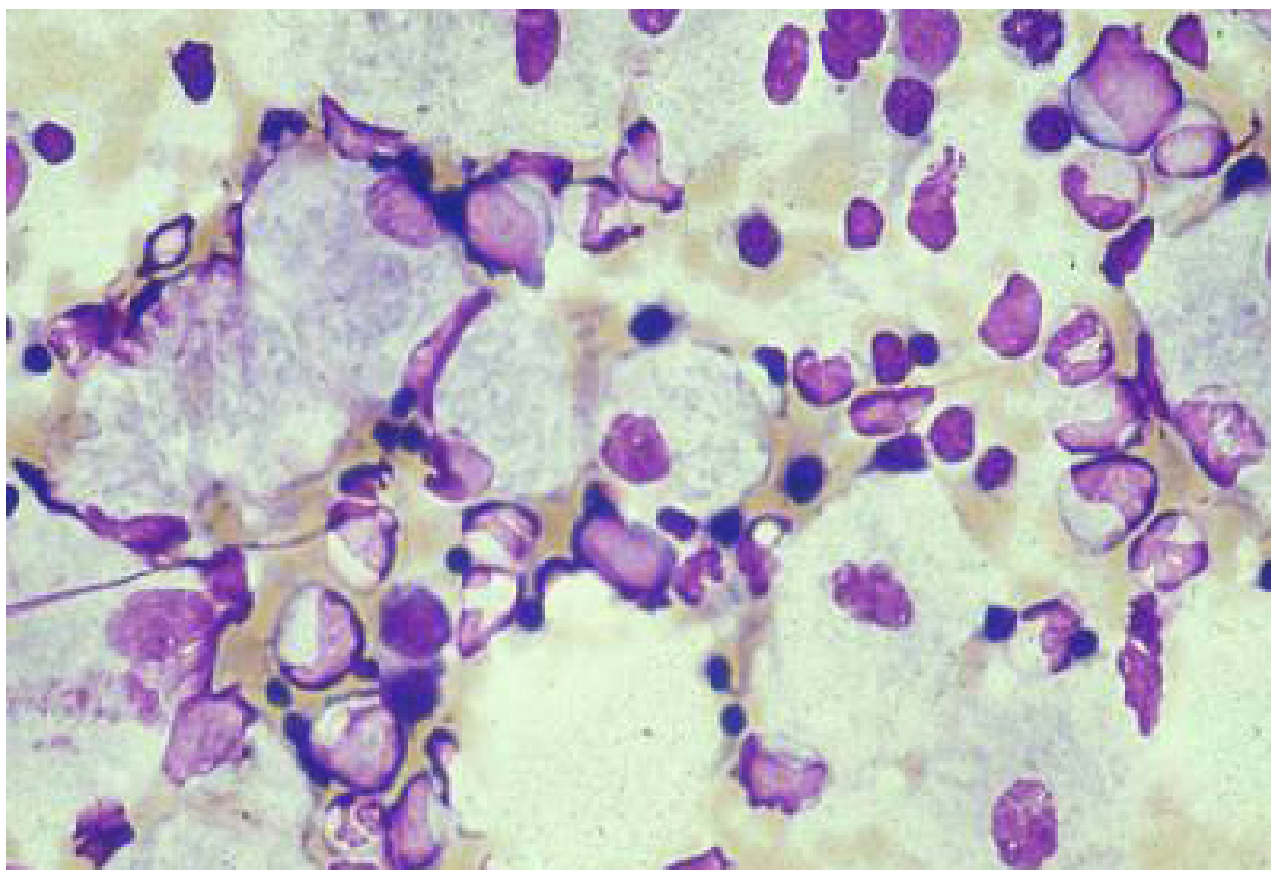


Figura 1: Aspirado da medula óssea mostrando célula de Gaucher típica. Este é um macrófago que ingeriu material celular; o substrato não degradado (glicosilceramida) se acumula nos lisossomos

Do acervo pessoal do professor Atul B. Mehta



Figura 2: Ressonância nuclear magnética (RNM) do esqueleto na doença de Gaucher do tipo 1 mostrando deposição esquelética disseminada de substrato com necrose associada e infarto ósseo. Há necrose avascular da cabeça femoral (seta)

Do acervo pessoal do professor Atul B. Mehta

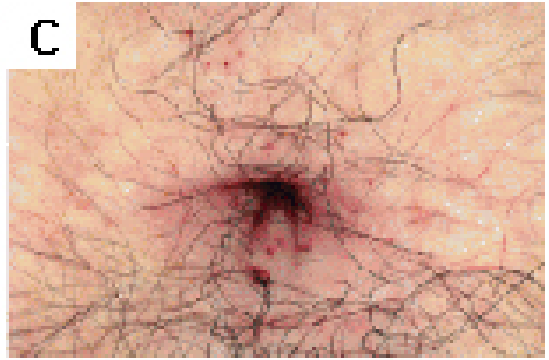
A



B



C



D



E



Figura 3: Lesões cutâneas na doença de Fabry: (A) flanco, (B) genitais, (C) umbigo, (D) coluna lombar, (E) pododáctilos

Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. *Br J Dermatol.* 2007 Aug;157(2):331-7; usado com permissão

A



B



C

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 08, 2019. As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

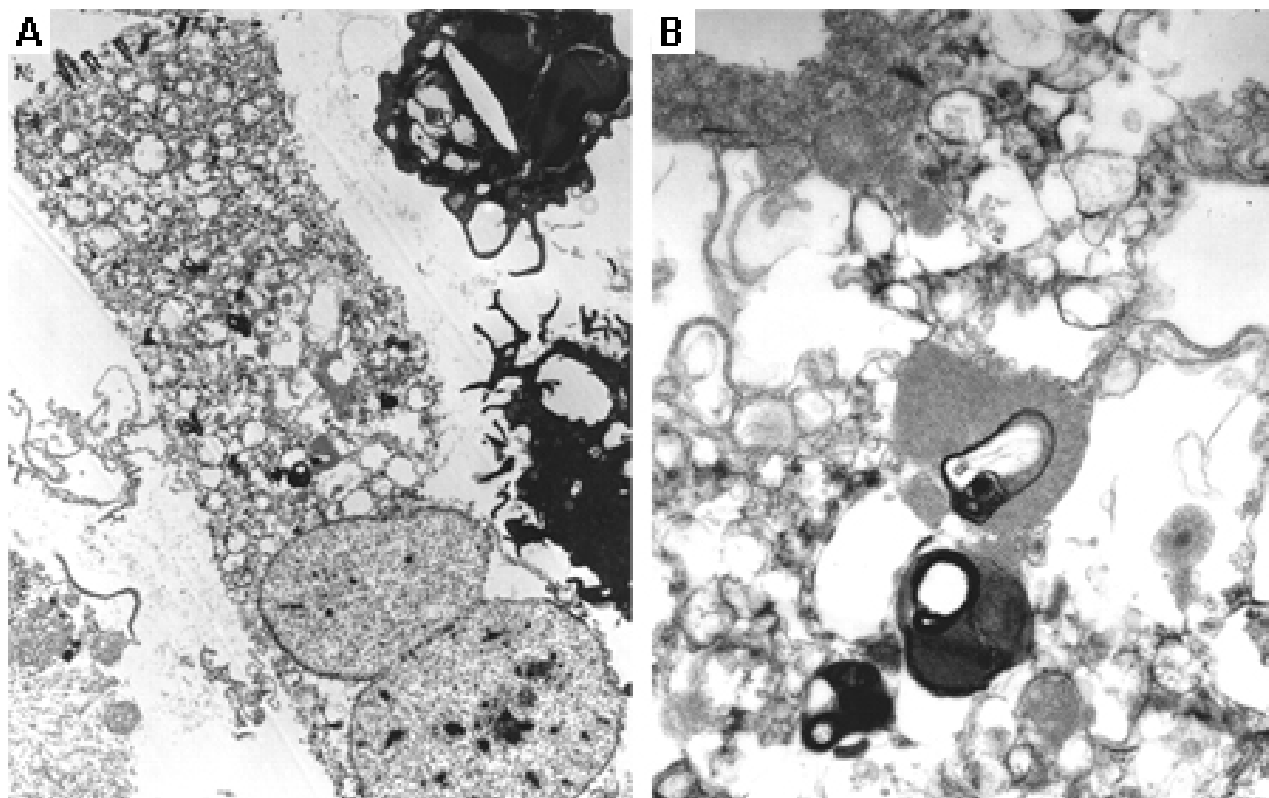


Figura 5: Imagem de microscópio eletrônico de biópsia de células epiteliais pulmonares na doença de Fabry mostrando depósitos característicos de substrato em lisossomos, formando "corpos em zebra": (A) aumento de 8000x, (B) aumento de 62,500x

Kelly MM, Leigh R, McKenzie R, et al. Induced sputum examination: diagnosis of pulmonary involvement in Fabry's disease. Thorax. 2000 Aug;55(8):720-1; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 08, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Atul B. Mehta, MA, MB BChir, MD, FRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

Royal Free Hospital, Professor in Haematology, University College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: ABM has received research funding, travel grants for educational meetings, and consultancy fees from Sanofi Genzyme, Shire HGT, Actelion, Biomarin, Protalix, and Amicus. He is also an author of a number of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Gregory M. Pastores, MD

Associate Professor

Departments of Neurology and Pediatrics, NYU School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: GMP declares that he has no competing interests.

Uma Ramaswami, MD, FRCPCH

Consultant Paediatrician

Paediatric Metabolic Unit, Cambridge University Hospitals, Cambridge, UK

DIVULGAÇÕES: UR has received travel grants, honoraria for lectures, and funding for clinical trials from Shire HGT, Genzyme, and Actelion.

Michael Beck, MD

Head of Department

Children's Hospital, University of Mainz, Mainz, Germany

DIVULGAÇÕES: MB has been reimbursed by Shire, the manufacturer of Elaprase and Replagal, for attending several conferences, for running educational programs and for consulting. MB has received honoraria for speaking from Genzyme (the manufacturer of Myozyme, Fabrazyme, Aldurazyme, and Cerezyme) and Actelion (the manufacturer of Zavesca). MB is an author of a number of references cited in this topic.

Elmer V. Villanueva, MD, ScM, FRIPH

Associate Professor of Public Health

Director of Research, Gippsland Medical School, Monash University, Churchill, Australia

DIVULGAÇÕES: EVV declares that he has no competing interests.