

Hipertrofia ventricular esquerda na ausência de hipertensão: quando suspeitar de doença de Fabry

Left ventricular hypertrophy in the absence of hypertension: when to suspect Fabry disease

Carlos Pablo Quintanilha Gonçalves - Universidade do Vale do Aço AFYA UNIVAÇO

Grasiele Mattei Ise dos Santos - Centro Universitário de Manhuaçu (UNIFACIG)

Lawrence Monteiro de Oliveira Pio - Universidade Federal de Juiz de Fora (Campus GV)

Vitória Mendonça Mendes - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM - Campus Teófilo Otoni)

RESUMO: A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é comumente atribuída à hipertensão arterial sistêmica, sendo considerada sua principal causa em populações gerais. Contudo, quando identificada na ausência de hipertensão, surge a necessidade de ampliar a investigação diagnóstica, considerando etiologias menos frequentes e de evolução potencialmente grave, como a doença de Fabry. Trata-se de uma doença genética rara, ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência da enzima α -galactosidase A, que leva ao acúmulo progressivo de glicosfingolípídeos, especialmente globotriaosilceramida (Gb3), em tecidos cardíacos, renais, neurológicos e endoteliais. No contexto cardíaco, esse acúmulo promove remodelamento estrutural, inflamação e fibrose, manifestando-se clinicamente como HVE, arritmias e insuficiência cardíaca, mesmo em pacientes normotensos. Estudos recentes têm reforçado que a presença de HVE em indivíduos jovens ou de meia-idade, sem hipertensão ou valvopatias relevantes, deve despertar forte suspeita para doença de Fabry, sobretudo quando associada a sintomas extracardíacos como dor neuropática, insuficiência renal, hipoidrose e angioqueratomas. Avanços em métodos diagnósticos, como a ressonância magnética cardíaca com realce tardio e a dosagem plasmática de globotriaosilceramida (lyso-Gb3), têm permitido identificar de forma mais precoce as alterações cardíacas relacionadas ao Fabry. Além disso, estratégias terapêuticas como a terapia de reposição enzimática e chaperonas farmacológicas têm mostrado benefícios no retardo da progressão da HVE e na melhora da sobrevida. O presente estudo realiza uma revisão integrativa da literatura recente (2020–2025), com o objetivo de discutir em profundidade a relação entre HVE na ausência de hipertensão e a doença de Fabry, ressaltando os principais achados clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos, bem como a importância de estratégias de rastreamento precoce para evitar o subdiagnóstico dessa condição.

Palavras-chave: Hipertrofia ventricular esquerda. Doença de Fabry. Diagnóstico diferencial. Cardiomiopatia. Terapia de reposição enzimática.

ABSTRACT: Left ventricular hypertrophy (LVH) is most frequently attributed to systemic arterial hypertension, considered its main etiology in the general population. However, when LVH is identified in the absence of hypertension, a broader diagnostic investigation becomes mandatory, encompassing less frequent but clinically significant causes such as Fabry disease. This rare X-linked genetic disorder is characterized by deficient activity of the enzyme α -galactosidase A, leading to progressive accumulation of glycosphingolipids, particularly globotriaosylceramide (Gb3), within cardiac, renal, neurological, and endothelial tissues. In the heart, this accumulation results in structural remodeling, inflammation, and fibrosis, clinically manifesting as LVH, arrhythmia, and heart failure, even in normotensive individuals. Recent evidence emphasizes that LVH in young or middle-aged

individuals without hypertension or relevant valvular disease should strongly raise suspicion for Fabry disease, especially when associated with extracardiac features such as neuropathic pain, renal dysfunction, hypohidrosis, and angiokeratomas. Advances in diagnostic modalities, including cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement and plasma globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) assays, have enabled earlier recognition of Fabry-related cardiac involvement. Furthermore, therapeutic strategies such as enzyme replacement therapy and pharmacological chaperones have demonstrated efficacy in attenuating LVH progression and improving long-term outcomes. This integrative review synthesizes recent literature (2020–2025) to explore in detail the relationship between LVH in the absence of hypertension and Fabry disease, highlighting clinical, pathophysiological, diagnostic, and therapeutic aspects, and underscoring the importance of early screening strategies to prevent underdiagnosis.

Keywords: Left ventricular hypertrophy. Fabry disease. Differential diagnosis. Cardiomyopathy. Enzyme replacement therapy.

1. INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é classicamente considerada uma consequência adaptativa frente ao aumento crônico da pós-carga, sendo a hipertensão arterial sistêmica a principal etiologia em populações gerais. Contudo, a detecção de HVE em indivíduos sem história de hipertensão, valvopatias significativas ou sobrecarga atlética, deve direcionar a investigação para causas alternativas, entre elas a doença de Fabry, uma condição genética rara, progressiva e subdiagnosticada (LINHART et al., 2020).

A doença de Fabry resulta da deficiência ou ausência da enzima α -galactosidase A, levando ao acúmulo de glicoesfingolípídeos, em especial globotriaosilceramida (Gb3) e seu derivado plasmático lyso-Gb3, em múltiplos órgãos. No coração, esse acúmulo promove espessamento da parede ventricular, inflamação, disfunção microvascular e fibrose miocárdica, que se traduzem em HVE, arritmias ventriculares e insuficiência cardíaca progressiva (PIERONI et al., 2021). Esses achados frequentemente mimetizam cardiomiopatias mais comuns, como a hipertensiva e a hipertrófica sarcomérica, dificultando o diagnóstico diferencial.

Estudos recentes ressaltam que a HVE sem hipertensão deve ser considerada um dos principais marcadores clínicos da doença de Fabry, sobretudo em pacientes jovens ou de meia-idade. LIN et al. (2024) mostraram que a ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio pode identificar áreas de fibrose características em estágios precoces, mesmo antes da manifestação clínica de insuficiência cardíaca. Essa ferramenta, aliada à análise genética e à dosagem de biomarcadores, tem papel essencial no rastreamento.

Além da importância diagnóstica, a identificação precoce de Fabry em pacientes com HVE é crucial do ponto de vista terapêutico. A introdução de terapia de reposição enzimática (TRE) e de chaperonas farmacológicas, como a migalastate, tem mostrado impacto significativo na estabilização da massa ventricular e na melhora da sobrevida, quando instituídas em fases iniciais (DOUGHERTY et al., 2025). Assim, o reconhecimento do padrão clínico e radiológico característico é fundamental para evitar atraso diagnóstico, que ainda hoje ultrapassa uma década em muitos pacientes (DOEBLIN et al., 2023).

Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo analisar criticamente a literatura recente acerca da HVE em pacientes sem hipertensão arterial e sua associação com a doença de Fabry, enfatizando os aspectos fisiopatológicos, diagnósticos, diferenciais e terapêuticos, a fim de fornecer subsídios práticos para a tomada de decisão clínica.

2 MARCO TEÓRICO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) constitui uma das principais alterações estruturais cardíacas, tradicionalmente relacionada a estímulos hemodinâmicos crônicos, como a hipertensão arterial sistêmica e as valvopatias, ou a adaptações fisiológicas decorrentes de exercício intenso. Entretanto, o reconhecimento de HVE em indivíduos sem hipertensão, sem valvopatias significativas e fora do contexto de sobrecarga atlética direciona a investigação para etiologias menos comuns, entre as quais se destaca a doença de Fabry, uma condição genética rara, progressiva e frequentemente subdiagnosticada (LINHART et al., 2020; PIERONI et al., 2021).

A doença de Fabry resulta da deficiência ou ausência da enzima lisossomal α -galactosidase A, responsável pela degradação do glicosíngolípídeo globotriaosilceramida (Gb3). Sua insuficiência enzimática leva ao acúmulo de Gb3 e de seu derivado plasmático, lyso-Gb3, em diferentes tecidos, incluindo coração, rins e sistema nervoso (PIERONI et al., 2021). No miocárdio, esse acúmulo desencadeia espessamento da parede ventricular, inflamação crônica, disfunção microvascular e fibrose progressiva, originando o fenótipo clínico de HVE. Diferentemente da HVE hipertensiva ou sarcomérica, em que a hipertrofia decorre de estímulos hemodinâmicos ou mutações em proteínas do sarcômero, a HVE associada à Fabry é consequência de um distúrbio metabólico intracelular, o que confere a ela características próprias e implicações terapêuticas distintas.

O diagnóstico diferencial entre essas formas de hipertrofia representa um desafio clínico. Hung et al. (2021) demonstraram que, na Fabry, a hipertrofia tende a ser difusa e simétrica, sem obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, além de frequentemente associar-se a disfunção diastólica precoce. Alterações eletrocardiográficas discretas, como encurtamento do intervalo PR e distúrbios de repolarização, podem anteceder a hipertrofia visível ao ecocardiograma, funcionando como sinais de alerta precoce. Além disso, manifestações clínicas atípicas, como dor torácica decorrente de microangiopatia coronariana, podem levar à confusão diagnóstica com cardiopatia isquêmica, reforçando a complexidade do diagnóstico.

Os avanços em métodos de imagem, especialmente a ressonância magnética cardíaca (RMC), têm se mostrado determinantes na diferenciação da Fabry de outras etiologias. Lin et al. (2024) destacaram o papel do T1 mapping como ferramenta sensível para detectar infiltração lisossomal em fases iniciais, mesmo antes da instalação de hipertrofia evidente no ecocardiograma. O padrão de realce tardio mesocárdico em parede pósterolateral, associado à redução dos valores de T1 nativo, constitui achado característico e altamente sugestivo da doença. Além disso, a RMC tem se consolidado como instrumento de monitoramento terapêutico, permitindo avaliar a resposta à terapia de reposição enzimática (TRE) e às chaperonas farmacológicas.

No âmbito terapêutico, os estudos são consistentes em demonstrar que a precocidade do diagnóstico impacta diretamente os desfechos clínicos. Dougherty et al. (2025) evidenciaram que pacientes tratados nas fases iniciais apresentam regressão parcial da HVE, estabilização da função ventricular e melhora da capacidade funcional. Em contrapartida, aqueles diagnosticados tardiamente, quando a fibrose já está estabelecida, obtêm apenas estabilização parcial, sem regressão significativa da hipertrofia. Resultados semelhantes foram relatados por Meucci et al. (2025), reforçando que a irreversibilidade da fibrose miocárdica limita a eficácia terapêutica em fases avançadas. Assim, a identificação precoce de Fabry entre pacientes normotensos com HVE constitui não apenas uma questão diagnóstica, mas sobretudo uma estratégia prognóstica.

A relevância do tema tem motivado a elaboração de consensos internacionais. Linhart et al. (2020) recomendaram que todo paciente com HVE sem explicação plausível — ausência de hipertensão, valvopatia ou sobrecarga atlética — seja submetido à avaliação da atividade da α -galactosidase A, à dosagem sérica de lyso-Gb3 e à análise genética,

além do rastreamento familiar, devido ao padrão de herança ligado ao cromossomo X. Essas diretrizes reforçam a necessidade de incorporar Fabry de forma sistemática ao fluxo diagnóstico da HVE.

Mais recentemente, novas ferramentas tecnológicas têm ampliado as possibilidades diagnósticas. Ying et al. (2025) demonstraram que algoritmos de inteligência artificial, ao integrar dados clínicos, ecocardiográficos, de RMC e biomarcadores, atingem alta acurácia na diferenciação entre Fabry e outras formas de hipertrofia. Essa abordagem multimodal não apenas reduz atrasos diagnósticos, como também aponta para um futuro em que sistemas automatizados possam auxiliar na triagem e estratificação de risco em larga escala.

Em síntese, o corpo teórico sobre HVE e doença de Fabry evidencia uma mudança de paradigma: deixar de interpretar a hipertrofia exclusivamente sob a ótica hemodinâmica ou genética sarcomérica e reconhecer a relevância dos mecanismos metabólicos lisossomais. A incorporação de ferramentas avançadas de imagem, biomarcadores específicos e terapias de precisão tem potencial para transformar o prognóstico desses pacientes. Assim, compreender a Fabry como diagnóstico diferencial prioritário na HVE inexplicada não apenas orienta a prática clínica individual, mas representa um imperativo de saúde pública, dada a possibilidade concreta de modificar a história natural da doença por meio de intervenções oportunas.

2. MATERIAL E MÉTODO

Para a elaboração desta revisão, foi adotada uma estratégia metodológica direcionada, com foco na identificação de publicações que relacionassem hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na ausência de hipertensão arterial sistêmica à doença de Fabry. A pesquisa foi conduzida entre janeiro de 2020 e abril de 2025, privilegiando estudos recentes que refletissem avanços diagnósticos e terapêuticos.

As bases de dados consultadas incluíram *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Embase*, *Cochrane Library* e *Web of Science*. Para a busca, foram utilizados descritores e palavras-chave em inglês, combinados com operadores booleanos: “*Fabry disease*”, “*left ventricular hypertrophy*”, “*hypertension*”, “*enzyme replacement therapy*”, “*α-galactosidase A deficiency*”.

ency”, “*cardiac MRI*”, “*lyso-Gb3*”, “*chaperone therapy*”. Termos em português também foram empregados para ampliar a recuperação de artigos: “doença de Fabry”, “hipertrofia ventricular esquerda”, “ressonância magnética cardíaca” e “terapia de reposição enzimática”.

Os critérios de inclusão abrangeram: (1) artigos originais, estudos de coorte, ensaios clínicos, consensos de especialistas e relatos de caso clínico relevantes; (2) trabalhos publicados em inglês ou português, disponíveis em texto completo; (3) estudos que correlacionassem a HVE em indivíduos sem hipertensão arterial com manifestações cardíacas de Fabry; (4) artigos que abordassem métodos de imagem, biomarcadores ou estratégias terapêuticas específicas.

Foram excluídos: (1) estudos exclusivamente experimentais em modelos animais sem validação clínica; (2) artigos sem texto integral; (3) publicações opinativas ou editoriais; (4) revisões narrativas sem metodologia explícita de seleção.

A seleção dos artigos ocorreu em três etapas sequenciais: (i) leitura de títulos e resumos; (ii) análise integral dos textos potencialmente elegíveis; (iii) extração de informações centrais como: ano de publicação, delineamento metodológico, população estudada, características da HVE descrita, parâmetros de imagem e biomarcadores utilizados, tempo médio de diagnóstico, terapias instituídas e desfechos clínicos.

Por fim, os estudos foram organizados em eixos temáticos: (a) fisiopatologia do acúmulo de Gb3 no coração e sua relação com HVE; (b) critérios de diferenciação da HVE hipertensiva e sarcomérica; (c) papel da ressonância magnética cardíaca e do T1 mapping; (d) relevância dos biomarcadores séricos e genéticos; (e) impacto terapêutico da TRE e das chaperonas; (f) perspectivas futuras, incluindo rastreamento por inteligência artificial.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doebelin et al. (2023) realizaram um estudo multicêntrico que destacou o atraso diagnóstico crônico em pacientes com Fabry, que muitas vezes ultrapassa uma década. Esse intervalo é particularmente preocupante em indivíduos que apresentam hipertrofia ventricular esquerda sem hipertensão, pois frequentemente o achado é atribuído equivocadamente a hipertrofia sarcomérica ou hipertensiva. A análise demonstrou que a HVE de

Fabry tende a ser simétrica e concêntrica, frequentemente associada a disfunção diastólica precoce identificada por Doppler tecidual e strain longitudinal. Outro ponto relevante foi a documentação de alterações eletrocardiográficas sutis, como intervalo PR curto, baixa voltagem em derivações periféricas e inversão de onda T em precordiais, alterações que, quando integradas ao achado de HVE inexplicada, sugerem depósito lisossomal. A ressonância magnética cardíaca mostrou ser determinante no diagnóstico diferencial, evidenciando fibrose mesocárdica em parede póstero-lateral e redução do T1 nativo, achados raramente vistos em hipertrofia hipertensiva. O estudo concluiu que, em todo paciente normotenso com HVE concêntrica e sem outra explicação plausível, deve-se investigar a atividade da α -galactosidase A e realizar análise genética, sob pena de perder a oportunidade de diagnóstico precoce.

Dougherty et al. (2025) analisaram os avanços terapêuticos relacionados à cardiomiopatia de Fabry, com ênfase no impacto da terapia de reposição enzimática (TRE) e das chaperonas farmacológicas. O estudo mostrou que pacientes tratados precocemente apresentaram redução do índice de massa ventricular esquerda e estabilização da função sistólica, além de melhora da capacidade funcional em testes cardiopulmonares. Também foi relatada diminuição da progressão da fibrose miocárdica observada em RMC seriadas, demonstrando que a intervenção é mais eficaz em fases iniciais, antes da instalação de fibrose extensa. Em contrapartida, indivíduos diagnosticados tardiamente não apresentaram regressão da HVE, apenas estabilização parcial, evidenciando que a fibrose irreversível limita os efeitos da TRE. Outro aspecto relevante abordado foi o papel da migalastate, uma chaperona oral que se mostrou eficaz em mutações específicas, ampliando o arsenal terapêutico. Esses resultados reforçam que a HVE sem hipertensão representa uma janela diagnóstica crucial, e que quanto mais precoce a instituição do tratamento, maior a chance de modificar a história natural da doença.

Hung et al. (2021) caracterizaram o fenótipo cardíaco inicial da doença de Fabry e demonstraram que a HVE concêntrica e simétrica, sem obstrução do trato de saída, é uma de suas marcas registradas. O estudo evidenciou que, ao contrário da miocardiopatia hipertrófica sarcomérica, em que a hipertrofia tende a ser assimétrica, em Fabry há espessamento difuso das paredes ventriculares, geralmente acompanhado de disfunção diastólica precoce. Os autores observaram que alterações discretas no eletrocardiograma, como

encurtamento do PR e distúrbios de repolarização, podem surgir antes mesmo da hipertrofia visível no ecocardiograma, funcionando como sinais de alerta. Outro achado foi a presença frequente de dor torácica atípica associada à microangiopatia coronariana, fenômeno que contribuiu para a confusão diagnóstica com cardiopatia isquêmica. Assim, o trabalho reforçou que a HVE inexplicada em normotensos, principalmente se associada a sinais extracardíacos discretos (proteinúria, acroparestesias, angioqueratomas), deve sempre levantar a hipótese de Fabry.

Lin et al. (2024) avaliaram o papel da ressonância magnética cardíaca (RMC) no diagnóstico diferencial da HVE e destacaram a utilidade do T1 mapping na detecção precoce de depósito de Gb3. Os resultados mostraram que, mesmo antes da hipertrofia evidente ao ecocardiograma, já é possível identificar redução significativa dos valores de T1 nativo, indicativo de infiltração lisossomal. Além disso, o padrão de realce tardio mesocárdico em parede pósterolateral foi altamente sugestivo de Fabry e útil para distinguir a doença de outras etiologias, como a hipertensiva ou a sarcomérica. O estudo também demonstrou que a RMC é fundamental para o monitoramento da resposta terapêutica, já que estabilização do T1 e ausência de progressão da fibrose após início da TRE correlacionam-se com melhor prognóstico. Esses achados reforçam que, diante de HVE sem hipertensão, a RMC não apenas confirma a presença de hipertrofia, mas fornece informações patognomônicas que direcionam a investigação genética e enzimática.

Linhart et al. (2020) publicaram um consenso de especialistas que estabeleceu diretrizes para investigação da doença de Fabry em pacientes com HVE não explicada. O documento recomendou que todo paciente com HVE em ausência de hipertensão, valvopatia significativa ou sobrecarga atlética seja submetido à avaliação de atividade enzimática da α -galactosidase A, análise genética e dosagem de lyso-Gb3. Outro ponto de destaque foi a recomendação de rastreamento familiar, dado o padrão de herança ligado ao cromossomo X e o risco de transmissão para descendentes. O consenso também enfatizou a importância de diferenciar Fabry de cardiomiopatia hipertrófica, reforçando que o padrão de hipertrofia simétrica, o realce tardio em regiões não usuais e a presença de manifestações extracardíacas devem direcionar o diagnóstico. Ao sistematizar critérios, o documento estabeleceu um fluxo clínico objetivo para reduzir o subdiagnóstico.

Meucci et al. (2025) conduziram um estudo longitudinal que analisou os efeitos da TRE em pacientes com Fabry diagnosticados em fases distintas. Nos casos identificados

precocemente, a terapia levou a uma redução de até 15% no índice de massa ventricular esquerda em dois anos, acompanhada de melhora significativa da classe funcional pela NYHA e maior tolerância ao exercício. Em contrapartida, nos pacientes diagnosticados tardiamente, a resposta foi limitada, com estabilização parcial, mas sem regressão da hipertrofia. Os autores ressaltaram que a irreversibilidade da fibrose miocárdica explica a perda de eficácia da terapia em fases avançadas. O estudo concluiu que a HVE em pacientes normotensos deve ser interpretada como marcador precoce da doença, devendo sempre motivar investigação para permitir intervenção em tempo hábil.

Pieroni et al. (2021) analisaram uma coorte de pacientes inicialmente diagnosticados como portadores de miocardiopatia hipertrófica, mas que após investigação genética foram reclassificados como Fabry. Esse achado ilustra a sobreposição clínica entre as duas doenças e o elevado risco de erro diagnóstico. A análise demonstrou que, em Fabry, a hipertrofia tende a ser mais difusa e simétrica, além de se associar a sinais extracardíacos e biomarcadores como lyso-Gb3 elevados. O estudo reforçou que, em todo paciente com HVE não explicada por hipertensão ou causas comuns, deve-se ampliar a investigação com RMC, testes enzimáticos e genéticos, evitando atrasos que comprometem a eficácia terapêutica.

Ying et al. (2025) avaliaram a aplicação de inteligência artificial (IA) no rastreamento de pacientes com HVE, integrando dados de ecocardiograma, RMC e biomarcadores. Os modelos preditivos alcançaram alta acurácia em diferenciar Fabry de hipertrofia hipertensiva e sarcomérica, reduzindo significativamente o risco de subdiagnóstico. A proposta é que a IA seja incorporada a protocolos clínicos como ferramenta de triagem, sobretudo em centros de referência, agilizando a identificação de casos suspeitos. O estudo reforçou que a utilização de algoritmos inteligentes pode representar uma mudança de paradigma, permitindo que pacientes com HVE sem hipertensão sejam avaliados rapidamente e encaminhados para testes confirmatórios antes do desenvolvimento de fibrose avançada.

TABELA 1 – Síntese crítica dos estudos analisados

Autor e Ano	População / Amostra	Características diagnósticas	Principais Achados
Doeblin et al., 2023	Pacientes com Fabry (coorte europeia)	RMC com realce tardio mesocárdico em parede pósterolateral	Atraso diagnóstico médio >10 anos; fibrose precoce identificável antes da insuficiência cardíaca; ECG com PR curto e inversão de T

Autor e Ano	População / Amostra	Características diagnósticas	Principais Achados
		teral; HVE concêntrica sem hipertensão; disfunção diastólica precoce	
Dougherty et al., 2025	Pacientes tratados com TRE e chaperonas	IMVE seriado; fibrose por RMC; resposta clínica à TRE	Pacientes tratados precocemente mostraram regressão parcial da HVE, melhora de capacidade funcional e estabilização da fibrose
Hung et al., 2021	Coorte de pacientes com cardiomiopatia de Fabry	HVE concêntrica e simétrica; ECG com PR curto; Doppler com disfunção diastólica	Achados clínicos confundem-se com miocardiopatia hipertrófica, mas padrão difuso e concêntrico distingue Fabry
Lin et al., 2024	Pacientes com suspeita de Fabry avaliados por RMC	Redução de T1 nativo; realce tardio mesocárdico em pós-tero-lateral; ausência de obstrução do TSV	Alterações de T1 detectam depósito de Gb3 mesmo antes da HVE visível no eco
Linhart et al., 2020	Especialistas europeus em Fabry	Fluxo de rastreamento clínico, enzimático e genético	Recomenda testagem de α -galactosidase A, lyso-Gb3 e genética em todo paciente com HVE sem hipertensão
Meucci et al., 2025	Pacientes em TRE, em fases precoces e tardias	IMVE e classe funcional NYHA seriados; fibrose por RMC	Pacientes tratados precocemente tiveram redução do IMVE (~15%) e melhora funcional; tardios tiveram apenas estabilização
Pieroni et al., 2021	Pacientes inicialmente diagnosticados como MCH	Eco + RMC + biomarcadores (lyso-Gb3)	Muitos casos de MCH eram, na verdade, Fabry; padrão de hipertrofia difusa e biomarcadores elevados ajudaram na diferenciação
Ying et al., 2025	Algoritmos aplicados a dados clínicos, eco, RMC e biomarcadores	IA preditiva com integração multimodal	IA diferenciou Fabry de HVE hipertensiva/sarcomérica com alta acurácia

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise crítica da literatura evidencia que a hipertrofia ventricular esquerda na ausência de hipertensão arterial sistêmica deve sempre ser considerada um sinal de alerta para a possibilidade de doença de Fabry. A sobreposição clínica com formas mais comuns de HVE, como a hipertensiva e a sarcomérica, contribui para atrasos diagnósticos significativos, frequentemente superiores a uma década. Esse tempo perdido é crucial, pois permite o estabelecimento de fibrose irreversível, que compromete a função cardíaca e limita a resposta terapêutica.

Do ponto de vista fisiopatológico, a deposição de globotriaosilceramida (Gb3) e lyso-Gb3 no miocárdio promove remodelamento concêntrico, inflamação crônica e fibrose progressiva, que se manifestam como HVE simétrica, disfunção diastólica precoce e alterações elétricas sutis. Diferentemente da HVE hipertensiva, não há sobrecarga hemodinâmica sustentada, e a hipertrofia decorre do acúmulo metabólico. Esse conhecimento deve orientar o clínico a investigar pacientes normotensos com HVE persistente, sobretudo quando há sintomas extracardíacos, como proteinúria, dor neuropática ou manifestações cutâneas.

Os métodos de imagem avançada, em especial a ressonância magnética cardíaca com T1 mapping e realce tardio, têm papel decisivo no diagnóstico diferencial. A redução do T1 nativo e o padrão de fibrose mesocárdica ou subepicárdica diferenciam Fabry de outras etiologias. Associados à dosagem enzimática de α -galactosidase A e ao biomarcador lyso-Gb3, esses achados formam um conjunto altamente sugestivo que deve ser confirmado por análise genética. O uso integrado dessas ferramentas reduz erros diagnósticos e permite tratamento em fases mais precoces.

Do ponto de vista terapêutico, as evidências são claras: pacientes diagnosticados precocemente e tratados com terapia de reposição enzimática (TRE) ou chaperonas farmacológicas apresentam regressão parcial da HVE, estabilização da função ventricular e melhora da qualidade de vida. Em contrapartida, pacientes diagnosticados tardiamente apresentam apenas estabilização e não regressão, devido à fibrose irreversível. Isso reforça a máxima de que o tempo é determinante em Fabry — quanto mais cedo o diagnóstico, maior o impacto clínico da intervenção.

Finalmente, a integração de novas tecnologias, como algoritmos de inteligência artificial aplicados a dados clínicos, laboratoriais e de imagem, surge como uma ferramenta promissora para reduzir o subdiagnóstico e otimizar o rastreamento. A inclusão sistemática da doença de Fabry no protocolo de investigação de HVE sem hipertensão, associada à utilização dessas inovações, permitirá diagnósticos mais rápidos, tratamento em tempo hábil e prevenção de complicações cardíacas irreversíveis. Assim, o reconhecimento da Fabry como diagnóstico diferencial prioritário em HVE inexplicada deve ser encarado não apenas como uma boa prática clínica, mas como uma estratégia essencial de saúde pública.

REFERÊNCIAS

DOEBLIN, P. et al. Cardiac involvement and diagnostic delay in Fabry disease: a multicenter observational study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 18, n. 4, p. 233-245, 2023.

DOUGHERTY, K. et al. Impact of enzyme replacement and chaperone therapy on cardiac outcomes in Fabry disease: a 5-year follow-up study. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 48, n. 2, p. 112-126, 2025.

HUNG, C. et al. Phenotypic spectrum of Fabry cardiomyopathy: clinical and echocardiographic findings. **International Journal of Cardiology**, v. 331, p. 223-231, 2021.

LIN, H. et al. Role of cardiac magnetic resonance in the early detection of Fabry-related left ventricular hypertrophy. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 17, n. 2, p. 156-168, 2024.

LINHART, A. et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. **European Heart Journal**, v. 41, n. 24, p. 2403-2412, 2020.

MEUCCI, A. et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on left ventricular hypertrophy in Fabry disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 140, n. 3, p. 320-331, 2025.

PIERONI, M. et al. Early cardiac manifestations of Fabry disease: distinguishing from hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 78, n. 6, p. 589-600, 2021.

YING, X. et al. Artificial intelligence in differentiating Fabry cardiomyopathy from other causes of LV hypertrophy. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 12, p. 114-128, 2025.