

DOENÇA DE FABRY

FABRY DISEASE

Cassiano Augusto Braga Silva

RESUMO

A doença de Fabry (DF) é uma doença de depósito lisossômico, de herança ligada ao cromossomo X, relacionada a mutações no gene da enzima α -galactosidase A (α -GAL), que ocasiona o acúmulo de globotriaosilceramida (GL-3) em diferentes tipos de células, como endotélio, células renais, cardiomiócitos e células do sistema nervoso. O espectro de apresentação da doença é bastante amplo, não tendo correlação direta com a atividade residual da enzima. Os pacientes podem ser desde oligo ou assintomáticos, até os que apresentam o quadro clínico clássico, caracterizado pelo aparecimento precoce de acroparestesias, “crises de Fabry”, angioqueratomas, hipohidrose ou anidrose, e córnea verticilata. Com a progressão da doença, podem ocorrer complicações renais, cardíacas e cerebrovasculares, que são as principais responsáveis pela menor expectativa de vida dos pacientes acometidos. O primeiro passo para o diagnóstico da DF nos homens é a dosagem da atividade enzimática, com posterior confirmação através da presença de mutação no gene da enzima α -GAL. Em mulheres, a atividade enzimática residual é variável, não sendo necessária para a suspeita diagnóstica. O tratamento específico para a DF se dá pela terapia de reposição enzimática (TRE) ou pelo uso de chaperona (migalastat). O tratamento da DF requer uma abordagem multidisciplinar e, principalmente, a instituição precoce do tratamento para possibilitar a mudança da história natural da doença.

Descritores: Doença de Fabry

ABSTRACT

Fabry disease (FD) is an X-linked inheritance lysosomal deposition disease related to mutations in the α -galactosidase A (α -GAL) gene, which causes accumulation of globotriaosylceramide (GL-3) in various cell types, such as endothelium, renal cells, cardiomyocytes and cells of the nervous system. The spectrum of presentation of the disease is quite broad, without correlation with the residual activity of the enzyme. Patients may present from oligo or asymptomatic to classic clinical features characterized by the early onset of acroparesthesia, “Fabry crises”, angiokeratomas, hypohydrosis or anhydrosis, and cornea verticillata. The progression of the disease may lead to the development of renal, cardiac and cerebrovascular complications, which are responsible for the reduced life expectancy of the patients. The first step in the diagnosis of FD in men is the dosage of the enzymatic activity, with subsequent confirmation of a mutation in the α -GAL gene. In women, residual enzyme activity is variable and not essential for the diagnostic suspicion. The specific treatment for FD comprises enzyme replacement therapy (ERT) or the use of a chaperone, migalastat. FD patients require a multidisciplinary approach and early institution of therapy for modifying the natural history of the disease.

Keywords: Fabry disease

Contato do Autor / Mail to:

Cassiano Augusto Braga Silva – cassianonefro@hotmail.com

Avenida Sampaio, 444 – Centro. Feira de Santana – BA. CEP: 44001-584.

DEFINIÇÃO E ASPECTOS HISTÓRICOS

A Doença de Fabry (DF) é um erro inato do metabolismo com padrão de herança ligado ao cromossomo X secundário a mutações no gene da enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). O resultado fenotípico se reflete na incapacidade total ou parcial de catabolizar lipídeos com resíduos terminais de α -galactosil, principalmente globotriaosilceramida (Gb-3), que se acumulam progressivamente em lisossomos no endotélio, podócitos, células epiteliais tubulares, células miocárdicas, fibroblastos valvares, neurônios das raízes de gânglios dorsais e sistema nervoso autônomo, o que pode levar a complicações renais, cardíacas e cerebrovasculares.¹⁻⁴

Os primeiros relatos da doença foram feitos em 1898 por dois médicos dermatologistas, Willian Anderson e Johannes Fabry, que em trabalhos independentes, descreveram pacientes com 'angiokeratoma corporis diffusum'.^{5,6} Em 1947, através do achado de vacúolos anormais em vasos sanguíneos de dois pacientes que morreram de insuficiência renal, foi classificada como uma doença de depósito,⁷ sendo que apenas em 1967 a etiologia da doença foi relacionada à deficiência da enzima α -GAL.⁸

ASPECTOS GENÉTICOS

O gene GLA, responsável pela codificação da enzima α -GAL, está localizado no braço longo do cromossomo X, na posição Xq22. Já foram descritas mais de 800 diferentes mutações causadoras da doença, sendo que a maioria torna a enzima não funcionante.^{4,9} Cada mutação tende a ser específica de cada família, o que explica parcialmente a grande variabilidade na atividade enzimática residual e, consequentemente, a diferença da evolução clínica da doença entre os portadores.^{4,10,11}

EPIDEMIOLOGIA

A DF já foi descrita em diversas etnias, sem diferenças significativas entre elas até o presente momento.^{1,4} A prevalência estimada da doença é de aproximadamente 1:40.000 indivíduos do sexo masculino.⁴ Estudos recentes em recém-nascidos encontraram uma incidência elevada, variando de 1:3.100 a 1:1.250.^{12,13}

A prevalência da DF entre pacientes em diálise varia de 0 a 1,16%.¹⁴⁻³⁹ A grande maioria desses estudos realizou a pesquisa da doença apenas entre homens, já que as mulheres apresentam grande variação na atividade enzimática residual, inclusive níveis normais. Desta forma, mesmo a investigação inicial da DF em mulheres requer obrigatoriamente a genotipagem.⁴ A principal explicação para essa diferença de prevalência entre a população dialítica está relacionado à inclusão ou não da totalidade dos pacientes nos locais de

rastreamento. Muitos autores excluíram os pacientes com diagnóstico conhecido ou presumido da doença renal crônica terminal (DRct), e também aqueles sem os sinais ou sintomas característicos da DF.¹⁴⁻³⁹

A diretriz européia recomenda a pesquisa em diálise apenas nos homens com idade inferior a 50 anos e sem etiologia confirmada da DRct.⁴⁰ Em nosso meio, devido à possibilidade de sobreposição da DF com outras patologias e, principalmente, ao grande número de pacientes em hemodiálise (HD) com etiologia indeterminada, a estratégia de não selecionar a população parece ser a mais apropriada.

Outro fato que pode justificar a diferença de prevalência entre esses estudos é a inclusão dos portadores da mutação E66Q, antes conhecida como potencialmente patogênica, e hoje apenas como um polimorfismo genético funcional.^{27,32-34}

São poucos os estudos que avaliaram a prevalência de DF entre a população em diálise no Brasil. Em estudos realizados entre 2007 e 2008, envolvendo um pequeno número de pacientes, a prevalência variou de 0,36% a 0,57%.²²⁻²⁴ Já em um estudo mais recente, realizado no estado da Bahia, que rastreou a DF entre 2583 pacientes do sexo masculino em HD, a taxa de prevalência de 0,12%.³⁹

QUADRO CLÍNICO E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

São descritas três apresentações clínicas da DF. O quadro clássico aparece na infância e se manifesta através de acroparestesias, que são dores em articulações, principalmente nas mãos e nos pés, com sensação posterior de parestesias, por vezes diárias; "crises de Fabry", definidas como crises dolorosas de forte intensidade, que acometem inicialmente as extremidades distais, por vezes incapacitantes, com duração de minutos a semanas; sintomas gastrointestinais inespecíficos, como vômitos, diarreia, e dor abdominal após a alimentação, o que pode influenciar no crescimento das crianças; angioqueratomas (Figura 1), descritas como lesões papulosas enegrecidas e não pruriginosas predominantemente na área entre o umbigo e os joelhos, conhecida como região de "calção de banho", hipohidrose ou anidrose, causados pelo acometimento das glândulas sudoríparas, acarretando grande desconforto e intolerância a mudanças de temperatura; diminuição da audição; déficit cognitivo; e córnea verticilata, que surge como consequência do depósito de GL3 no tecido corneano, e que por definição não acomete a acuidade visual.^{4,41}

Todos os sinais e sintomas relatados contribuem para a acentuada diminuição da qualidade de vida e da autoestima desses pacientes, o que pode acarretar no surgimento de distúrbios psicológicos.^{4,41} Com o aumento da idade e progressão dos depósitos de Gb-3, a DF evolui para lesões em órgãos alvo, principalmente o coração, o

cérebro e os rins, podendo culminar, por volta da 3ª década de vida, em infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou DRct. Esses fatores em conjunto reduzem, em média, a expectativa de vida em 20 anos nos homens e em 15 anos nas mulheres.⁴



Figura 1: Angioqueratomas em região de calção de banho.

A segunda forma de apresentação clínica é conhecida como variante cardíaca, que se manifesta mais comumente através de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) concêntrica, em pacientes por volta da 5ª década de vida. Foi descrita em 1995, sendo que tais pacientes não apresentam sinais e sintomas clássicos da DF.⁴² Estudos mostram que 3 a 12% dos pacientes com HVE sem etiologia determinada tem como diagnóstico a DF.^{43,44} O envolvimento cardiológico pode se apresentar também como diagnóstico diferencial de cardiomiopatia dilatada, arritmias, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, ou cardiomegalia idiopática.⁴

A outra forma de apresentação clínica é a variante renal, descrita inicialmente em 2003. Nesta forma, o envolvimento renal é o mais pronunciado em relação aos outros órgãos. Geralmente, os sinais e sintomas clássicos da DF estão ausentes ou em forma mais branda, assim como na variante cardíaca.¹⁵ Os primeiros sinais do acometimento renal são microalbuminúria, perda da capacidade renal de concentração urinária e lipidúria.² Hiperfiltração glomerular pode ocorrer nas fases iniciais, similar ao que acontece na nefropatia diabética. O progressivo declínio da função renal geralmente se torna evidente por volta dos 40 anos de idade, resultante do acúmulo de Gb3 no endotélio vascular e podócitos, levando ao desenvolvimento de DRct, com necessidade de tratamento dialítico ou transplante renal.^{4,45}

O espectro de apresentação clínica nas mulheres é bastante amplo. A heterogeneidade fenotípica é devida,

em parte, ao processo genético conhecido como lyonização, responsável pela inativação aleatória do cromossomo X portador do gene da DF, ainda na fase embrionária. A atividade enzimática residual, por consequência, é muito variável. São relatadas desde mulheres assintomáticas até aquelas com o fenótipo clássico da DF, similar ao que ocorre nos homens.^{1,4}

DIAGNÓSTICO

O primeiro passo para o diagnóstico da DF é através da pesquisa da atividade da enzima α -GAL, que pode ser medida no plasma, em leucócitos ou através do método 'dried blood spot' (DBS) em papel de filtro. Os valores normais de atividade enzimática são iguais ou superiores a 2,2 $\mu\text{mol/L/hora}$.^{41,46} A atividade enzimática em homens com a DF clássica encontra-se abaixo dos níveis normais, podendo em alguns ser indetectável. Em mulheres, mesmo nas sintomáticas, os valores podem estar dentro da faixa de normalidade.^{4,47}

Embora a análise da atividade enzimática no plasma ou leucócitos sejam os de maior sensibilidade e especificidade, perto de 100%,^{4,41} o método do DBS em papel de filtro é o mais utilizado no rastreamento de populações com alto risco, incluindo aquelas em diálise ou com HVE de etiologia indeterminada ou AVC precoce. Apresenta algumas características importantes, como facilidade na coleta, possibilidade de armazenamento por maior período de tempo, envio em embalagens e métodos simplificados, e baixo custo em relação às outras técnicas. Apresenta sensibilidade de 100%, sem descrições de sua especificidade em literatura.^{4,46,48} Em relação ao índice de falsos positivos (FP) encontrados entre homens em diálise rastreados através de DBS, os resultados variaram de 2,6% a 4,4%.^{21,27,30,39}

É importante salientar que a média de atividade da enzima α -GAL entre pacientes não portadores da DF em diálise é 40 a 50% menor que na população geral.⁵⁰ Alguns autores levantaram a possibilidade da uremia influenciar a atividade enzimática, fato não confirmado posteriormente.³¹ Novos valores de referência de normalidade são propostos e podem ser adotados para pacientes em diálise no intuito de diminuir os resultados FP no rastreamento dessa população.⁵⁰

Um ponto que merece destaque é a não correlação entre a dosagem enzimática residual com o quadro clínico da DF, sabendo-se que existem mutações que cursam com alterações qualitativas e não só quantitativas da enzima.⁴

Outro método de screening inicial bastante promissor é a dosagem plasmática de globotriaosylsulfingosina (LysoGb3), que é um substrato da enzima α -GAL. Possui sensibilidade de 100% e especificidade de 94,3%, sendo também efetivo em determinar e monitorar a terapia de reposição enzimática (TRE).³⁶

O exame confirmatório e padrão ouro para o diagnóstico é a análise genética, que busca detectar a mutação do gene causador da DF. É reservado tanto para as mulheres com alta suspeita clínica como para os homens com baixa atividade enzimática.⁵¹ Também são submetidos diretamente à análise genética os familiares dos pacientes índices, seguindo a probabilidade de transmissão relacionada ao cromossomo X. A confecção do heredograma familiar é, portanto, de grande valor, pois permite potencialmente diagnosticar pacientes em fases precoces da doença. Em média, para cada paciente índice diagnosticado com a DF, outros 5 familiares são encontrados.⁵²

Outra forma de diagnosticar a doença se dá pela demonstração dos depósitos de Gb3 nos tecidos, como exemplo através da biópsia renal (Figura 2).⁴¹

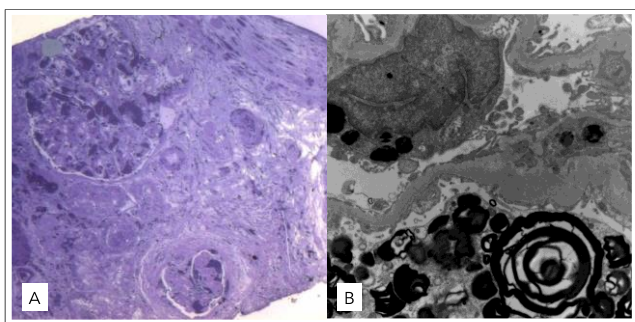


Figura 2. Biópsia renal de um paciente com doença de Fabry evidenciando os característicos depósitos de GL-3. (A) microscopia de luz, coloração azul de toluidina (X 1040), (B) Microscopia eletrônica (X 7000)

TRATAMENTO

Antes do advento da TRE, o tratamento da DF era apenas de suporte com o objetivo de minimizar os sintomas mais proeminentes. Envolve, por exemplo, o uso de analgésicos ou opiáceos direcionados às fortes dores articulares. Medidas preventivas podem ser utilizadas para minimizar o risco de AVC e/ou IAM. As demais estratégias, com a participação de uma equipe multidisciplinar, focam em mudanças do estilo de vida, como cessar o tabagismo, evitar mudanças bruscas de temperatura ou outras situações estressantes, oferecer aos pacientes exercícios físicos individualizados, com hidratação adequada. Acompanhamento psicológico e/ou psiquiátrico se tornam muitas vezes necessários, sobretudo para aqueles mais propensos à depressão e alterações de comportamento, contribuindo para a aceitação da doença e adesão ao tratamento.⁴¹

Outras medidas tradicionais consistem na prescrição de medicamentos que possam retardar o acometimento dos órgãos alvo, tais como os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou os bloqueadores dos receptores da angiotensina II, que além do controle pressórico, diminuem comprovadamente a proteinúria e a progressão da doença renal.⁴

O tratamento específico para a DF é feito através da TRE. Seu uso clínico foi liberado em 2001 na Europa e em 2003 nos Estados Unidos. Atualmente existem duas enzimas disponíveis: agalsidase alfa (Replagal®), que é produzida por cultura de fibroblastos humanos, aprovada na Europa; e agalsidase beta (Fabrazyme®), obtida por terapia recombinante de ovários de hamsters, aprovada na Europa e nos Estados Unidos.⁴ No Brasil, as duas enzimas estão disponíveis para uso clínico. Ambas as proteínas são estrutural e funcionalmente semelhantes, sendo administradas por via intravenosa a cada 15 dias. A dose recomendada de agalsidase alfa é de 0,2 mg/kg/dose, e a de agalsidase beta é de 1 mg/kg/dose.⁴ Ainda não existem estudos clínicos randomizados suficientes que indiquem superioridade ou não-inferioridade entre as enzimas disponíveis.⁵⁴

A TRE é recomendada por toda a vida, já que a enzima infundida é rapidamente depletada.^{4,41} O objetivo da TRE é reverter as alterações patológicas da DF, prevenir o desenvolvimento de doença nos jovens, e ao menos diminuir a progressão da disfunção dos múltiplos órgãos nos pacientes com maior idade. Os pacientes em sua maioria apresentam uma boa tolerância à TRE, com limitados efeitos colaterais, exceção feita a poucas reações infusionais leves a moderadas, associadas geralmente à formação de anticorpos IgG. O uso de medicamentos como paracetamol, anti-histamínicos ou corticoides costumam resolver ou prevenir a frequência de tais reações.^{4,41,55} Muito se estuda sobre a possibilidade de resistência ao tratamento após a formação desses anticorpos, porém os resultados não são uniformes.^{56,57}

Diretrizes atuais recomendam o tratamento em todos os homens acima de 16 anos portadores de mutações clássicas, mesmo se não apresentarem os sintomas ou sinais clínicos de envolvimento de órgãos. O momento de início da terapia entre os mais jovens ainda é motivo de controvérsia, sendo que alguns especialistas o defendem com idade de 6 a 10 anos e outros com idade de 11 a 15 anos.^{4,9} Homens com mutações que levam a quadros não clássicos, e todas as mulheres, independente do tipo de mutação, devem ser tratados quando existirem sinais precoces de envolvimento de órgãos alvo.⁹

A TRE não deve ser suspensa em pacientes com TFG < 45 mL/min/1,73 m². Da mesma forma, o tratamento não deve ser interrompido naqueles já em diálise, mesmo se não elegíveis para transplante renal.⁹ Todavia, existem situações em que não se recomenda o início da TRE, ou inclusive a sua interrupção, tais como: (i) DRCt sem opção para o transplante renal em combinação com insuficiência cardíaca avançada (classe IV NYHA); (ii) reações anafiláticas graves durante a infusão da enzima, sem resposta à profilaxia; (iii) recusa do paciente em permanecer em tratamento; (iv) ser portador de outras comorbidades em fase terminal com uma expectativa menor que um ano de vida; (v) declínio cognitivo grave de qualquer causa; (vi) doença cardíaca avançada com fibrose acentuada se a doença cardíaca for a única indicação de tratamento; (vii) falta de resposta à terapia por período maior que 1 ano quando a indicação se basear unicamente na dor neuropática.⁹

A TRE resulta na diminuição dos sintomas, da massa cardíaca, dos eventos cardiovasculares e da progressão da doença renal. A melhor resposta ao tratamento em longo prazo foi observada nos pacientes mais jovens, quando iniciado com menores danos nos órgãos alvo, por exemplo, com níveis menores de proteinúria e função renal normal ou pouco deteriorada, reafirmando a importância do diagnóstico e tratamento precoces.^{58,59}

Recentemente, foi aprovada na Europa uma opção de tratamento por via oral através do uso de medicamentos conhecidos como chaperona. O Migalastat atua através da estabilização de formas mutantes da enzima, o que aumenta o seu trânsito lisossomal, permitindo a quebra dos substratos acumulados.^{60,61} A facilidade de administração, a baixa imunogenicidade e a penetração na barreira hematoencefálica são apontados como os principais benefícios desta nova medicação em relação as atuais. Cabe ressaltar que nem todos os pacientes podem se beneficiar dessa nova terapia. Apenas aqueles com mutações ditas suscetíveis, conforme determinado por avaliação genética, podem utilizar o Migalastat.

Por fim, ainda em fase experimental, a terapia gênica traz a expectativa do tratamento definitivo da doença por acrescentar um gene normal da α -GAL ao DNA do paciente, que passaria a produzir a enzima normalmente.⁶²

REFERÊNCIAS

- Desnick R, Ioannou Y. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. 2001; 3733-34.
- Sessa A, Meroni M, Battini G, Righetti M, Maglio A, Tosoni A, et al. Renal involvement in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol*. 2003; 16(2):310-3.
- Okuda S. Renal involvement in Fabry's disease. *Intern Med*. 2000; 39:601-2.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010; 5:30.
- Anderson W. A case of "angiokeratoma". *Br J Dermatol*. 1898;10:113-7.
- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syphilis*. 1898;43:187-200.
- Pompen A, Ruiter M, Wyers H. Angiokeratoma corporis diffusum (universal) Fabry, as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports. *Acta Med Scand*. 1947;128:234-55.
- Brady RO. Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. *Clin Chem*. 1967;13:565-77.
- Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Mar 27;10:36.
- Asthon-Prolla P, Ashley G, Giugliani R, Pires RF, Desnick RJ, Eng CM. Fabry disease: comparison of enzymatic, linkage and mutation analysis for carrier detection in a family with a novel mutation (30delG). *Am J Med Genet*. 1999; 84(5):420-4.
- Knol I, Aulsems M, Lindhout D, van Diggelen OP, Verwey H, Davies J, et al. Different phenotypic expression in relatives with Fabry disease caused by a W226X mutation. *Am J Med Genet*. 1999; 82(5):436-9.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31-40.
- Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat*. 2009;30(10):1397-405.
- Utsumi K, Kase R, Takata T, Sakuraba H, Matsui N, Saito H, et al. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2000; 4:49-51.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*. 2003; 64(3):801-7.
- Linthorst GE, Hollak CEM, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW. Alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(8):1581-4.
- Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtländer T, Auinger M, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(5):1323-9.
- Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, et al. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2005; 64(4):281-7.
- Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2005; 9(3):228-32.
- Bekri S, Enica A, Ghafari T, Plaza G, Champenois I, Choukroun G, et al. Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. *Nephron Clin Pract*. 2005; 101(1):c33-8.
- Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, Poupetová H, Dobrovolny R, Rysavá R, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(1):179-86.
- Marinho LAL, Rêgo JFM, Ramos TCO, Alves TMS. Prevalência da doença de Fabry em pacientes portadores de doença renal crônica submetidos à

- hemodiálise em Natal – RN. *J Bras Nefrol.* 2007; 29(4):235-39.
23. Vale NFD, Silva ABR, Veras AB, Monteiro FMR, Sousa JLM, Bezerra VL, et al. Diagnóstico de doença de Fabry em indivíduos submetidos à hemodiálise no estado do Piauí: o papel do exame de triagem e estudo de casos. *J Bras Nefrol.* 2008; 30(4): 259-63.
 24. Porsch DB, Nunes ACF, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M, et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren Fail.* 2008;30(9):825-30.
 25. Terryn W, Poppe B, Wuyts B, Claes K, Maes B, Verbeelen D, et al. Two-tier approach for the detection of alpha-galactosidaseA deficiency in a predominantly female haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(1):294-300.
 26. Lv YL, Wang WM, Pan XX, Wang ZH, Chen N, Ye ZY, et al. A successful screening for Fabry disease in a Chinese dialysis patient population. *Clin Genet.* 2009; 76(2):219-21.
 27. Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata K, et al. Prevalence and cardiovascular features of Japanese hemodialysis patients with Fabry disease. *Am J Nephrol.* 2009;30(6):527-35.
 28. Kim JY, Hyun YY, Lee JE, Yoon HR, Kim GH, Yoo HW, et al. Serum globotriaosylceramide assay as a screening test for Fabry disease in patients with ESRD on maintenance dialysis in Korea. *Korean J Intern Med.* 2010; 25(4):415-21.
 29. Gaspar P, Herrera J, Rodrigues D, Cerezo S, Delgado R, Andrade CF, et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. *BMC Med Genet.* 2010; 1:11-19.
 30. Wallin EF, Clatworthy MR, Pritchard NR. Fabry disease: results of the first UK hemodialysis screening study. *Clin Nephrol.* 2011;75(6):506-10.
 31. Uçar SK, Sozmen E, Duman S, Başçi A, Çoker M. Alpha-galactosidaseA activity levels in Turkish male hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2012;16(6):560-5.
 32. Doi K, Noiri E, Ishizu T, Negishi K, Suzuki Y, Hamasaki Y, et al. High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of α -galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. *J Hum Genet.* 2012; 57(9):575-9.
 33. Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, et al. Identification of a novel mutation and prevalence study for Fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 2012; 34(5):566-70.
 34. Kikumoto Y, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Kitagawa M, et al. The frequency of Fabry disease with the E66Q variant in the α -galactosidaseA gene in Japanese dialysis patients: a case report and a literature review. *Clin Nephrol.* 2012; 78(3):224-9.
 35. Okur I, Ezgu F, Biberoglu G, Tumer L, Erten Y, Isitman M, et al. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: Identification of new case with novel mutation. *Gene.* 2013; 10.
 36. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, et al. Screening of male dialysis patients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(4):629-36.
 37. Kabalan SN, Abbas S, Tawil L. A search for Fabry disease among male end-stage renal disease patients in Lebanon and a review of the literature. *J Med Liban.* 2013; 61(3):144-7.
 38. Kusano E, Saito O, Akimoto T, Asano Y. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 6.
 39. Silva CAB, Barreto FC, dos Reis MA, Moura Junior JA, Cruz CMS. Targeted screening of Fabry disease in male hemodialysis patients in Brazil highlights importance of family screening. *Nephron* 2016;134:221-230.
 40. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:505–17.
 41. Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, Takata ET, Delgado AG, Gonçalves AM, et al. Guidelines to diagnosis and monitoring of Fabry disease and review of treatment experiences. *J Pediatr.* 2009; 155(4 Suppl):19-31.
 42. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995; 333:288-93.
 43. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110(9):1047-53.
 44. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002; 105(12):1407-11.
 45. Obrador GT, Ojo A, Thadhani R. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. *J Am Society Nephrology.* 2002; 13 Suppl 2:S144-6.
 46. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta.* 2001;308(1-2):195-6.
 47. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clinica Chimica Acta.* 2005; 353:201–3.
 48. Olivova P, Van der Veen K, Cullen E, Rose M, Zhang XK, Sims KB, et al. Effect of sample collection on α -galactosidase A enzyme activity measurements in dried blood spots on filter paper. *Clinica Chimica Acta.* 2009; 403:159–62.
 49. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet.* 2010; 47:217-222.
 50. Oqvist B, Brenner BM, Oliveira JP, Ortiz A, Schaefer R, Svarstad E, et al. Nephropathy in Fabry disease: the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jun;24(6):1736-43.

51. Germain DP, Benistan K, Angelova L. X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease. *Rev Med Interne*. 2010; 31 Suppl 2:S209-13.
52. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns* 2008; 17:79-83.
53. El Dib R, Gooma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 25;7:CD006663.
54. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. *Genet Med*. 2006; 8:539-48.
55. Tondel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase Benefits Renal Histology in Young Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24:137-48.
56. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab*. 2008 Jul;94(3):319-25.
57. Desnick RS, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Int Med*. 2003; 138:338-46.
58. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015 May;52(5):353-8.
59. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Mar;27(3):1042-9.
60. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):545-55.
61. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, 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* 2016;0:1-9.
62. Siatskas C, Medin JA. Gene therapy for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2001; 24 Suppl 2:25-41.

