

## **Doença de Fabry**

Thaíza Passaglia Bernardes

### **Introdução**

A Doença de Fabry (DF) é um erro inato do metabolismo de caráter progressivo que causa incapacidade total ou parcial de catabolizar lipídeos. É causada por mutações no gene que codifica a enzima lisossômica  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GAL) levando ao acúmulo progressivo de glicosfingolipídeos, principalmente a globotriaosilceramida (Gb-3). Esta se acumula em lisossomos de diferentes tipos de células podendo acometer coração, rins, pele, olhos, sistema nervoso central e sistema gastrointestinal. A DF tem um caráter progressivo podendo levar a falência dos órgãos. (1-4)

O processo de acometimento lisossomal provavelmente já se inicia na vida fetal, todavia os primeiros sintomas geralmente aparecem após os três anos de idade surgindo antes no sexo masculino do que no feminino. Isso porque é um padrão de herança ligado ao cromossomo X. Todavia, a expressão da doença em mulheres heterozigotas pode variar de assintomática até uma doença tão grave quanto no sexo masculino. (1-4)

Em 1898 ocorreram os primeiros relatos da doença feitos por dois médicos dermatologistas, Willian Anderson e Johannes Fabry, que descreveram pacientes com 'angiokeratoma corporis diffusum' em trabalhos independentes. Porém, apenas em 1947, depois do achado de vacúolos anormais em vasos sanguíneos de dois pacientes que morreram de insuficiência renal, que a doença foi classificada como sendo de depósito. Já a etiologia da doença sendo relacionada à deficiência da enzima  $\alpha$ -GAL só ocorreu em 1967. (5-8)

### **Epidemiologia**

A prevalência da DF é estimada entre 1:8454 até 1:117000 no sexo masculino tendo sido descrita em diversas etnias sem predileção por nenhuma até o momento. (2,9,10). Todavia, estudos recentes em recém-nascidos encontraram uma incidência elevada, variando de 1:3100 em recém-nascidos na Itália a 1:1550 em recém-nascidos de Taiwan. Portanto, provavelmente a doença é subdiagnosticada. (11,12)

A prevalência da DF em programas de registro de diálise foi de 0,019% e 0,017% na Europa e nos EUA, respectivamente. (13) No Brasil, temos alguns estudos que avaliaram a prevalência de DF entre a população de diálise. Em estudos realizados entre 2007 e 2008, envolvendo um pequeno número de pacientes, a prevalência variou de 0,36% a 0,57%. (14,15,16). Em outro estudo mais recente, realizado na Bahia, com 2583 pacientes do sexo masculino em HD, a taxa de prevalência de DF foi de 0,12%. (17)

### **Genética**

A DF é um distúrbio monogênico de herança recessiva ligada ao X secundária a uma mutação no gene GLA. Esse gene é responsável pela codificação da enzima  $\alpha$ -GAL e está localizado no braço longo do cromossomo X, na posição Xq22. Já foram descritas mais de 800 diferentes mutações causadoras da doença. Cada mutação tende a ser específica para cada família, o que explica parcialmente a grande variabilidade na atividade enzimática residual e, conseqüentemente, a diferença da evolução clínica dos portadores. A maioria dos casos ocorre de forma hereditária, sendo raros casos de mutação *de novo*. (1,18-20)

A  $\alpha$ -GAL possui aproximadamente 429 aminoácidos e é responsável por clivar a Gb-3 em galactose e lactosilceramida no interior de lisossomos. Portanto, nos pacientes portadores de DF a Gb-3 é acumulada em diversos tecidos. Ela tem uma predileção, ainda não elucidada, pelo endotélio vascular e células da musculatura lisa do sistema cardiovascular-renal. Correlaciona-se, portanto, com os achados clínicos mais importantes da doença. (20-24)

O gene que codifica a  $\alpha$ -GAL tem cerca de 12kb e contém sete éxons. A DF pode ser causada por uma grande diversidade de mutações moleculares nesse gene: “missense” (57%) “nonsense” (11%), deleções parciais (6%), inserção (6%) e defeitos no processamento do RNA que levam a splicing aberrantes (6%). Além disso, elas podem ser encontradas nos sete éxons e cada tipo de mutação leva a um fenótipo diferente, dependendo principalmente do nível de atividade residual da enzima sendo que a maioria das mutações leva a uma enzima não-funcionante. (1,25-29)

A correlação entre genótipo e fenótipo é complexa já que a mesma mutação pode levar a achados clínicos distintos mesmo dentro de uma mesma família. Isso poderia ser atribuído tanto a fatores ambientais quanto ao grupo sanguíneo. Os pacientes do grupo sanguíneo AB ou B podem ter uma doença mais grave já que possuem um acúmulo adicional de glicosíngolipídeos presentes na membrana dos eritrócitos do grupo sanguíneo B. (25)

Já no sexo feminino, a variabilidade na gravidade das manifestações da doença é causada pela inativação aleatória do X. No portador feminino temos uma célula com o gene normal e outra portadora da mutação para a doença. Portanto, a apresentação variável depende em parte da predominância entre genes normais e genes mutantes. (1,25-28).

Em um estudo realizado com quatro famílias no Brasil foram encontradas quatro mutações, três (30delG, 1033delTC e W349X) delas foram descritas previamente em outras famílias afetadas com a doença e uma nova mutação foi encontrada. (20,29)

### **Achados clínicos**

Pacientes portadores de DF podem apresentar-se com um espectro de manifestações clínicas, variando da Doença de Fabry clássica em homens até a doença assintomática em mulheres com diversas variantes entre esses dois extremos. Os sintomas e sinais clínicos são sutis no começo o que pode dificultar ou retardar o diagnóstico, principalmente se não houver história familiar. (1,30,31)

A forma clássica da DF é o fenótipo mais grave ocorrendo predominantemente em homens que possuem atividade residual mínima da enzima  $\alpha$ -GAL ou perda total do seu funcionamento. O começo dos sintomas ocorre na infância ou na adolescência com acroparestesias, intolerância ao calor e manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e dor abdominal. Entre a terceira e a quarta década de vida ocorre aumento desses sintomas e aparecem os relacionados ao comprometimento sistêmico progressivo: alterações cardíacas, renais e cerebrais. (1,3,4,30,31)

O acometimento cutâneo é caracterizado pela presença de angioqueratomas, pequenas manchas telangiectásicas com localização preferencial nas nádegas e em

região das coxas. Já o comprometimento do sistema nervoso periférico e central, além das acroparestesias é caracterizado pela hipohidrose e acidente vascular encefálico precoce. As alterações oculares são secundárias a depósitos da Gb3 na córnea causando uma opacidade chamada de *córnea verticillata*. (1,3,4,30,31)

As alterações cardíacas aumentam com a idade podendo ocorrer hipertrofia do ventrículo esquerdo, fibrose do miocárdio, insuficiência valvar (principalmente mitral), arritmias e até doença coronariana. O fenótipo leve da DF é composto primordialmente por alterações cardíacas e é compatível com uma atividade residual da enzima  $\alpha$ -GAL de cerca de 5-10%. (1,3,4,30,31)

A insuficiência renal representa a principal causa de morte. A alteração renal mais prevalente é a proteinúria, correndo em 80% dos homens não tratados na quarta década de vida. Além disso, os pacientes podem evoluir com perda progressiva da função renal inclusive com necessidade de diálise. Outras manifestações renais que podem ocorrer são a isostenúria e a poliúria. (1,3,4,30,31).

A apresentação nas mulheres é muito variável, podemos ter desde pacientes assintomáticas até quadros semelhantes à DF clássica. As lesões oculares são comuns e a apresentação da *córnea verticillata* sem comprometimento da visão pode ser o único sinal em mulheres portadoras assintomáticas. (1,3,4,30,31).

### **Acometimento renal**

O acúmulo de Gb-3 ocorre em praticamente todos os tipos de células renais: células endoteliais, mesangiais, tubulares e podocitárias tendo predileção pela última. Portanto, a DF pode causar distúrbios tubulares, glomerulares e vasculares. (1,35)

O acometimento renal geralmente inicia-se com microalbuminúria seguida de proteinúria na segunda ou terceira décadas de vida. Tem uma evolução semelhante à nefropatia diabética e contribui para a progressão da doença renal crônica. Quando os pacientes não são tratados a necessidade de diálise geralmente ocorre entre a quarta e quinta década de vida. Nesse estágio encontramos fibrose intersticial, esclerose glomerular e atrofia tubular. A gravidade do quadro renal correlaciona-se com a atividade residual enzimática (1,32,33).

Ao nível tubular temos o depósito preferencialmente em túbulos distais, causando acidose tubular renal distal e isostenúria. Todavia, também há relatos do acometimento do túbulo contorcido proximal causando Síndrome de Fanconi. (1,32,33)

A biopsia renal é uma importante ferramenta de auxílio tanto no diagnóstico quanto na avaliação da eficácia do tratamento. Já na infância alterações causadas pelo depósito de Gb-3 podem ser encontradas na biopsia renal. Esses depósitos são encontrados tanto no compartimento vascular quanto glomerular e túbulo-intestinal. À microscopia ótica é possível observar vacuolizações no citoplasma das células, principalmente dos podócitos. À imunofluorescência, geralmente, não são encontrados depósitos de imunocomplexos. Já à microscopia eletrônica, após o material ser corado com azul de toluidina, observam-se depósitos de Gb-3 fortemente corados de azul dentro das células. Os depósitos dentro dos lisossomos são estruturas eletrodensas intercaladas com lamelas eletrolúcidas formando “figuras de mielina” ou “corpos de zebra” que são muito característicos da DF. (34,35)

O transplante renal pode e deve ser realizado nos pacientes portadores de DF já que aumenta a sobrevida do doente. Geralmente o paciente não evoluiu com disfunção do enxerto devido a DF apesar de haver depósito de Gb3 no rim transplantado. Estes parecem ser insuficientes para causar comprometimento da função renal. (36)

### **Diagnóstico**

O diagnóstico de DF geralmente demora a ser feito especialmente na população pediátrica visto que os sintomas muitas vezes são inespecíficos e a doença não é amplamente conhecida. Além disso, a disfunção renal e a cardíaca aparecem apenas em fases mais avançadas da doença. Dados recentes sugerem atrasos de 15 anos no diagnóstico. (1)

O estudo genético e a história familiar são cruciais para o diagnóstico. Na ausência dessas informações o diagnóstico é suscitado baseado em informações clínicas como a presença de manchas avermelhadas na pele ou opacidade na córnea. O achado de *córnea verticillata* tem contribuído para o diagnóstico cada vez mais, já que podem ser

encontrado logo na infância e mesmo em paciente com a dosagem enzimática normal. (1, 37-41).

As imagens de crânio podem ser utilizadas para documentar áreas de isquemia ou vasculopatias cerebrais. O ecocardiograma é útil na busca por hipertrofia do ventrículo esquerdo e o eletrocardiograma para avaliar arritmias. Todavia, se o exame clínico levantar suspeita de DF, o exame bioquímico e a confirmação genética são necessários. (1, 37-40)

Em homozigotos, a atividade enzimática pode ser utilizada para o diagnóstico. Ela pode ser medida no plasma, em leucócitos do sangue periférico ou em fibroblastos da pele. Os níveis de  $\alpha$ -GAL normalmente se encontram baixos e um achado de atividade <15% é diagnóstico da doença. Todavia, em paciente do sexo feminino e em algumas variantes no sexo masculino, é comum ocorrer resultados da atividade enzimática dentro dos valores de referência, gerando resultados falso-negativos. (1, 37-40)

Outra forma de diagnóstico é a dosagem de Gb3 na urina e no sangue; se estiverem em valores elevados são sugestivos da doença. Algumas mulheres apresentam o teste de atividade enzimática normal, mas já apresentam altos níveis de Gb3 na urina sendo possível distinguir uma paciente portadora de uma paciente não portadora. (1, 37-40)

Porem é a análise genética em busca de mutação no gene da  $\alpha$ -GAL que é o teste padrão-ouro para confirmação do diagnóstico da DF em ambos os sexos. O seqüenciamento da região codificadora do gene pode detectar uma mutação causadora da doença em mais de 97% dos portadores. Um pequeno número de mutações não é detectado de rotina e requer procedimentos adicionais, tais como análises de deleção e duplicação direcionadas por gene. (1, 37-40)

O diagnóstico pré-natal também é possível já que o acúmulo de GB3 começa precocemente na vida intrauterina. Quando temos um feto XY é possível demonstrar baixa atividade da  $\alpha$ -GAL por meio de uma biopsia do vilo coriônico ou culturas de células amnióticas. Caso a mutação familiar seja conhecida é possível fazer análise genética e identificar todos os portadores, incluindo os do sexo feminino. (1, 37-40)

As biópsias de diferentes tecidos dos doentes com DF também podem sugerir a doença. Na microscopia ótica é visualizada a presença de vacúolos citoplasmáticos contendo os lipídeos. Na microscopia eletrônica são vistos inclusões lisossômicas, com a configuração lamelar chamados de corpos de zebra. Quando esses achados não são conclusivos, pode ser realizada imunoeletromicroscopia com pesquisa de anticorpos anti-GB3. (1, 37-40)

### **Aconselhamento genético**

Uma vez confirmado o diagnóstico de DF, o doente e seus familiares devem receber aconselhamento genético. A triagem familiar é útil para identificar casos adicionais, principalmente casos que possuem um curso atípico ou os pacientes são muito jovens. Além disso, o aconselhamento é essencial para orientar sobre o manejo multidisciplinar da doença, assim como o risco de transmitir a doença à prole. Todas as filhas de um pai homocigoto herdarão a doença, uma vez que herdarão do pai o X que tem a mutação; nenhum dos filhos herdará a doença, já que receberão do pai apenas o cromossomo Y. Metade dos filhos de uma portadora será acometida já que ela tem um X normal e um X com a mutação. (37, 42).

### **Tratamento**

O tratamento de pacientes com DF concentra-se principalmente em repor a enzima ausente ou deficiente através de uma terapia de reposição enzimática (TRE) com o intuito de evitar ou retirar depósitos de GB-3. A TRE baseia-se na descoberta de que as células podem incorporar uma enzima do meio extracelular e utilizá-la para o seu metabolismo normal. (1,20, 43,44)

Além disso, os pacientes devem receber tratamentos específicos para os órgãos acometidos visando controle dos sintomas. Algumas medidas importantes são: nefroproteção com o uso inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) para controle da proteinúria; controle algico da dor com analgésicos e opioides se necessário, evitando o uso de anti-inflamatórios devido a disfunção renal; e controle da pressão arterial com preferência para o uso iECA ou BRA. A profilaxia com antiplaquetários e

anticoagulantes também pode ser considerada em pacientes com história de isquemias. Outro fator muito importante é a mudança de hábitos e estilo de vida, incluindo cessação do tabagismo, diminuição da ingestão de sódio e prática de atividade física. (1,20, 43)

Todos os pacientes do sexo masculino, classicamente afetados pela DF, além das medidas específicas para cada órgão afetado, devem receber a TRE. Ela deve ser iniciada assim que o diagnóstico é feito, independentemente de haver ou não manifestações clínicas uma vez que o depósito de GB-3 inicia-se na vida intra-uterina. Já as mulheres e os portadores atípicos devem receber a TRE se houver manifestação clínica. É importante salientar também, que mesmo os pacientes já dialíticos devem ser tratados uma vez que a TRE pode reduzir complicações cardiovasculares e neurológicas. (1,20, 43,44)

Foram desenvolvidas duas formulações de  $\alpha$ -GAL humana recombinante: a algasidase alfa (Replagal) produzida por uma linhagem celular humana geneticamente modificada e a algasidase beta (Fabrazyme), obtida por terapia recombinante de ovários de hamsters. Ambas as proteínas parecem ser igualmente eficazes e são administradas por via intravenosa a cada 15 dias. A dose é variável segundo o preparado: 0,2mg/kg/dose da algasidase alfa e 1mg/kg/dose da algasidase beta. Não há estudos que orientem definitivamente o tempo de terapia, mas acredita-se que ela seja necessária por toda a vida, uma vez que a quantidade da enzima no plasma é rapidamente depletada. O tratamento é caro. Em 2005, por exemplo, o custo de varejo estimado da terapia com Fabrazyme por um ano foi de US \$ 160.000 na Europa e US \$ 206.000 nos Estados Unidos. A tolerância à TRE é geralmente boa, com exceção de reações leves ou moderadas associadas à infusão. (1,20,43,44)

Em estudos clínicos realizados com ambas as preparações enzimáticas foi verificado diminuição da frequência das crises de dor, da massa cardíaca, e do depósito de GB-3 na pele e nos rins chegando a melhorar a função renal nos pacientes com pouca disfunção. Existem, também, evidências de que a TRE melhora a sudorese e os sintomas gastrointestinais. Todavia ainda não existem estudos que comprovem diminuição de mortalidade com a TRE. (1,20,43,44)



Existem outras terapias em estudo. Uma delas incluiu chaperonas (substâncias que promovem o enovelamento de proteínas). Seria útil para pacientes que possuem variantes instáveis  $\alpha$ -GAL mutante. Essas variantes são retidas no retículo endoplasmático devido ao seu defeito de qualidade, mas ainda conservam atividade enzimática residual. Utilizam-se pequenas moléculas sintéticas que, atuando como chaperonas, resgatam a  $\alpha$ -GAL residual e transportando-a para os lisossomos, aumentam a sua atividade. Essa terapia é administrada por via oral e ofereceria excelente complementação à TRE. (1,20,46,47)

Outra opção seria o uso de inibidores competitivos reversíveis da  $\alpha$ -GAL. Estes, no interior das células, determinariam um aumento da atividade da enzima. Além disso, essas substâncias parecem acelerar o transporte, a maturação e a estabilidade da enzima mutante. Novamente seriam úteis apenas nos doentes com atividade enzimática residual. (1,20, 47)

Por fim, a DF parece ser uma doença apropriada para a terapia gênica. Esta técnica visa acrescentar um gene normal da  $\alpha$ -GAL ao DNA do doente, passando este a produzir a enzima normal. Assim, propõe-se um tratamento definitivo para a doença. Todavia, essa terapia ainda encontra-se em testes com modelos de ratos, mas tende a ser promissora. (1,20,45)

### **Conclusão**

A DF é uma desordem de armazenamento lisossomal que gera um quadro sistêmico e grave. Inicia seu acometimento já na infância e deveria ser prontamente diagnosticada já que possuímos um tratamento eficaz: a TRE. Atrasos de diagnósticos talvez sejam os maiores causadores da morbi-mortalidade dessa doença. Portanto, ela deve ser de amplo conhecimento da equipe da saúde. Espera-se, assim, que no futuro tenhamos um diagnóstico mais precoce e talvez até a cura por meio da terapia gênica.

Destaca-se, por fim, a extrema importância do aconselhamento genético tanto para orientar sobre o manejo multidisciplinar da DF quanto para informar sobre os riscos de transmissão aos filhos.

## Referências

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:30.
2. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122.
3. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93:112.
4. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, Lemay R, Tylki-Szymanska A, Wilcox WR. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64:550–555
5. Anderson W. A case of “angiokeratoma”. *Br J Dermatol.*1898;10:113-7.
6. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syphilis.* 1898;43:187-200.
7. Pompen A, Ruiten 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.
8. Silva CAB. Doença de Fabry. *Ver. Med. UFPR* 4(1): 23-30.
9. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249.
10. Houge G, Skarbøvik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125:1004.
11. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31–40.
12. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, Yeh HY, Chao MC, Lin SJ, Kitagawa T, Desnick RJ, Hsu LW. 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;30:1397–1405.
13. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, et al. Significance of screening for Fabry disease among amle dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2005; 9:228-32.
14. 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
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. Knol I, Ausems 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.
20. Pinheiro LL, Pinheiro ML, Arruda AP, Ribeiro EM. Doença de Fabry: o tratamento pode mudar o curso da doença. *RBM Out* 2011 V 68 N 10
21. Keating GM, Simpson D. Agalsidase beta – a review of its use in the management of Fabry disease. *Adis Drug Evaluation.* 2007; 67(3):435-55.
22. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry. *Annals of Internal Medicine.* 2007; 146(2):77-88
23. Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, et al. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatrica.* 2006; 451:30-8.
24. Navarro C, Teijeira S, Dominguez C, et al. Fabry disease: na ultrastructural comparative study of skin in hemizygous and heterozygous patients. *Acta Neuropathol.* 2006; 111:178-85.
25. Desnick, R.J., Ioannou, Y.A., Eng, C.M. (2001).  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver, C.R., Sly, W.A., Beaudet, A.L., Valle, D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, eighth ed., McGraw-Hill Inc: New York, 3733–3774
26. Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, Fan JQ. Mutant alpha-galactosidase A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *Biochem J.* 2007;406:285–295. doi: 10.1042/BJ20070479.
27. Sakuraba H, Oshima A, Fukuhara Y, Shimmoto M, Nagao Y, Bishop DF, Desnick RJ, Suzuki Y. Identification of point mutations in the alpha-galactosidase A gene in classical and atypical hemizygotes with Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 1990;47:784–789.
28. Saito S, Ohno K, Sakuraba H. Fabry-database.org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant  $\alpha$ -galactosidase A structures in Fabry disease. *J Hum Genet* 2011; 56:467.
29. Pereira FS, Jardim LB, Netto CB, et al. Genomic analysis of brazilian patients with Fabry disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2007; 40:1-6.
30. Beck M. The mainz severity score index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatrica.* 2006; 451: 43-6.
31. Schiffmann R, Bethesda. Enzyme replacement in Fabry disease: the essence is in the kidney. *Annals of Internal Medicine.* 2007; 146(2):142-4.
32. Meroni M, Sessa A, Battini G, et al. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Conttib Nephrol* 1997; 122:178
33. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet* 2015. 52:860
34. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 2:S134.
35. Abensur H, Reis MA. Acometimento renal na doença de Fabry. *J Bras Nefrol* 2016;38(2):245-254
36. Peces R. Is there true recurrence of Fabry's disease in the transplanted kidney? *Nephrol Dial Transplant* 1996 11561

37. Metha A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry disease. Perspective from 5 years of FOS. 2006 Oxford Pharmagenesis ed;oxford;. 422p.
38. Pastores GM, Lien YH. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13:S130-3.
39. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. Mol Genet Metab 2010; 100:257.
40. Strujic BJ, Jeren T. Fabry disease – a diagnostic and therapeutic problem. Renal failure. 2005; 27: 783-6.
41. Cordeiro CA, Oréfice F, Lasmar EP, Santos HH, Valadares ER. Córnea verticilada – marcador clínico da doença de Fabry: relato de caso. Arq Bras Oftalmol. 2007; 70(4):701-5.
42. 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; 65: 299-307.
43. 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.
44. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7:CD006663.
45. Siatskas C, Medin JA. Gene therapy for Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2001;24:S25-41.
46. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. Nat Rev Genet. 2002;3:954-66.
47. Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. Am J Physiol Cell Physiol. 2006;290:C1076-82