

Enfermedad de Fabry: reconocimiento en la edad pediátrica

G. Pintos Morell

Unidad de Nefrología y Metabolismo Pediátricos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Triás i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

Objetivo

La enfermedad de Fabry es la segunda alteración más frecuente por acumulación lisosómica de glucoesfingolípidos (después de la enfermedad de Gaucher). La sintomatología típica de la enfermedad suele empezar a manifestarse a partir de la primera década de la vida. Los síntomas del proceso, como dolor neuropático, afectación gastrointestinal con dolor abdominal, vómitos y diarreas, y manifestaciones cutáneas (angioqueratoma), son motivo de una importante afectación de la calidad de vida. Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad suele hacerse de manera muy diferida, por lo general en el adulto de 20-30 años. Así pues, la finalidad de esta revisión es llamar la atención a la comunidad pediátrica sobre las manifestaciones de la enfermedad de Fabry en el niño, especialmente en este momento en que un tratamiento de sustitución enzimática ha demostrado su efectividad para conseguir la regresión de la enfermedad.

Método

Revisión de la bibliografía dirigida a ofrecer el máximo de información sobre las manifestaciones pediátricas de la enfermedad de Fabry.

Resultados

La sintomatología más frecuente en menores de 16 años consiste en dolor neuropático, angioqueratoma, dolores abdominales, vómitos y diarreas, hipoacusia, proteinuria, alteraciones oftalmológicas, hipohidrosis, fiebre y fenotipo facial característico. La enfermedad de Fabry de inicio en la infancia suele diagnosticarse, en promedio, unos 10 años después del inicio de la sintomatología.

Conclusiones

Un reconocimiento progresivo de la enfermedad de Fabry en la infancia puede permitir el diagnóstico rápido y la instauración de un tratamiento eficaz, evitando la progresión de ésta.

Palabras clave:

Enfermedad de Fabry. Enfermedad por acumulación lisosómica. Infancia. Tratamiento sustitutivo enzimático.

FABRY'S DISEASE: DIAGNOSIS IN THE PEDIATRIC AGE GROUP

Objective

Fabry's disease is the second most frequent alteration of glycosphingolipid lysosomal storage diseases (after Gaucher's disease). Typical symptomatology starts in the first decade of life. Neuropathic pain, gastrointestinal involvement with abdominal pain, vomiting and diarrhea and cutaneous manifestations (angiokeratoma) significantly impair quality of life. However, diagnosis is usually made late, in adults aged 20-30 years old. Thus, the aim of this review is to draw pediatricians' attention to the manifestations of Fabry's disease in infancy and childhood, especially now that enzymatic replacement therapy with proven efficacy is available.

Method

We performed an extensive literature review to present the maximum available information on the pediatric manifestations of Fabry's disease.

Results

The most frequent symptomatology before the age 16 years includes neuropathic pain, angiokeratoma, abdominal pain, vomiting, diarrhea, hypoacusia, proteinuria, ophthalmologic alterations, hypohidrosis, fever, and characteristic facial phenotype. The onset of Fabry's disease may occur in infancy but the mean delay in diagnosis is 10 years after the first symptoms.

Conclusions

Increased awareness of Fabry's disease in infancy and childhood could lead to early diagnosis and treatment thus avoiding disease progression.

Key words:

Fabry disease. Lysosomal storage disease. Infancy. Enzymatic replacement therapy.

Correspondencia: Dr. G. Pintos Morell.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Triás i Pujol.
Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Barcelona. España.
Correo electrónico: gpintos@ns.hugtip.scs.es

Recibido en febrero de 2002.
Aceptado para su publicación en abril de 2002.

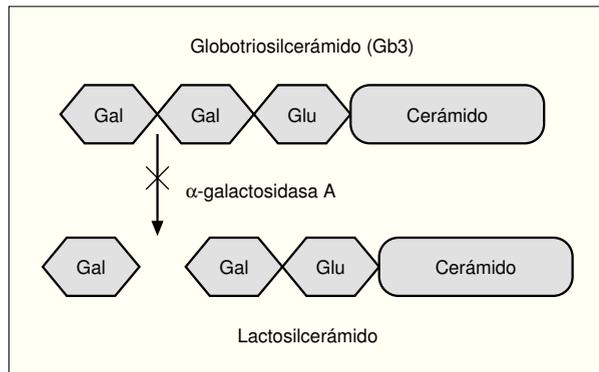


Figura 1. La actividad α -galactosidasa A hidroliza al globotriosilcerámico (Gb3) liberando una molécula de galactosa y lactosilcerámico. En los pacientes con enfermedad de Fabry, el déficit de actividad enzimática condiciona la acumulación de Gb3.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por acumulación lisosómica constituyen un grupo de aproximadamente 40 enfermedades genéticas distintas, hereditarias, cada una de ellas resultado de la deficiencia de alguna enzima intralisosómica, o transportadora o, en algunos pocos casos, de proteínas no lisosómicas que intervienen en la biogénesis del lisosoma. Individualmente, estos trastornos se consideran "raros", poco frecuentes, aunque en conjunto presentan una prevalencia importante (1 de cada 7.000-8.000 nacidos vivos)^{1,2}. Estas enfermedades se heredan de forma autosómica recesiva, a excepción de la enfermedad de Fabry y la mucopolisacaridosis tipo II que presentan una herencia recesiva ligada al cromosoma X. Estos defectos se caracterizan por la acumulación progresiva en los lisosomas de sustancias que normalmente se degradan. Según la sustancia acumulada las enfermedades por acumulación lisosómica pueden clasificarse en lipodosis, mucopolisacaridosis o glucoproteinosis^{3,4}. La mayoría de las enfermedades por acumulación lisosómica presentan un curso progresivo con morbilidad significativa, sintomatología común como anomalías óseas, organomegalia, afectación del sistema nervioso central, características faciales y afectación ocular. El tratamiento para este tipo de trastornos es muy limitado. Además del tratamiento sintomático, el trasplante de médula ósea ha presentado resultados variables⁵. Actualmente, la modalidad de tratamiento de sustitución enzimática ha sido desarrollada para la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry, mientras están en fase de desarrollo preclínico el tratamiento enzimático para la enfermedad de Hurler, Hunter, Pompe y Maroteaux.

La enfermedad de Fabry, descrita independientemente en 1898 por Anderson⁶, y Fabry⁷, es la segunda enfermedad más frecuente por acumulación de glucoesfingolípido después de la enfermedad de Gaucher, con una frecuen-

cia de 1 de cada 100.000 nacidos vivos (1/40.000 varones)¹. En la enfermedad de Fabry existe una deficiencia de la enzima lisosómica α -galactosidasa A que condiciona la acumulación de glucoesfingolípido, predominantemente globotriosilcerámico o ceramidatrihexósido (Gb3)⁸ (fig. 1). El gen de la α -galactosidasa A está localizado en el brazo largo del cromosoma X, en la región Xq22.1, ha sido clonado y se han descrito una gran variedad de mutaciones, unas 200, siendo las más frecuentes las mutaciones puntuales, privadas, únicas para cada familia⁹. Cada una de las diferentes mutaciones determina la aparición de una forma clásica de la enfermedad de Fabry. Sin embargo, algunas de ellas pueden determinar una forma atípica con persistencia de actividad enzimática residual y, por lo tanto, no puede hablarse de una correlación genotipo-fenotipo. El patrón de herencia es el ligado al cromosoma X, lo cual indica que un hombre afectado tendrá hijos sanos y todas sus hijas portadoras, y que una mujer portadora transmitirá la enfermedad al 50% de sus hijos y, en promedio, el 50% de las hijas serán portadoras.

El depósito de glucoesfingolípido en los lisosomas determina aumento de volumen celular, hipertrofia tisular y, eventualmente, muerte celular y fallo orgánico. Los depósitos lipídicos son prominentes en el endotelio y la media de los pequeños vasos, células renales glomerulares y del epitelio tubular, células miocárdicas y valvulares cardíacas, ganglios autónomos y áreas de la corteza y del tallo cerebral. Estos hallazgos histopatológicos explican las principales manifestaciones clínicas como dolor neuropático, angioqueratoma, proteinuria, insuficiencia renal, miocardiopatía, arritmias y accidentes cerebrovasculares⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones más características de la forma típica de la enfermedad de Fabry son el dolor y el angioqueratoma (tabla 1). El dolor es el síntoma que los propios pacientes perciben como más grave y debilitante¹⁰. Constituye el síntoma inicial que aparece habitualmente dentro de los primeros 10 años de edad. Se trata de un dolor neuropático que puede catalogarse de excruciante, punzante, quemante y tiende a presentarse de forma intermitente. La localización más frecuente son las manos y los pies (acroparestias) con frecuente irradiación a las zonas proximales de las extremidades. El dolor puede ser de corta duración o durar días. La mayor parte de los pacientes describen el dolor como constante, de fondo, intercalado con exacerbaciones excruciantes, de 4 a 6 veces al año. Las crisis de dolor pueden ser desencadenadas por calor, frío, ejercicio físico, estrés, fiebre¹¹. La intensidad y la frecuencia del dolor determinan la utilización de analgésicos potentes como opiáceos, o anticonvulsivos para el tratamiento del dolor crónico, y a menudo interfiere con la vida normal, aunque a veces puede mejorar con el paso del tiempo. Estos pacientes pueden presentar también episodios recurrentes de fiebre.

El dolor puede también presentarse en otras localizaciones fuera de las extremidades. Puede aparecer dolor abdominal posprandial, náuseas, vómitos, sensación de distensión abdominal o diarrea. La infiltración de las células del sistema nervioso autónomo y de las células de la mucosa intestinal puede impedir una correcta peristalsis. El dolor abdominal o en flanco pueden confundirse con apendicitis o cólico nefrítico¹². Algunos pacientes han sido diagnosticados de artritis reumatoide por artropatía en manos durante la juventud¹³.

Alrededor de la adolescencia suelen aparecer las lesiones cutáneas en forma de angiomas superficiales, máculas de color rojo-oscuro que no desaparecen a la presión, telangiectasias, o angioqueratomas (fig. 2). Inicialmente puede haber elementos aislados y pasar desapercibidos, pero habitualmente se presentan en grupos, con cierta tendencia a una afectación bilateral y simétrica, sobre todo en escroto, muslos, zona inferior del abdomen, zona genital, nalgas, distribución "en bañador", aunque también se han descrito en la zona retroauricular¹⁴. Este tipo de lesiones puede también afectar las mucosas oral, conjuntival, gastrointestinal, respiratoria y genitourinaria. Microscópicamente se trata de lesiones angiectásicas en la dermis con queratosis superficial. Otra manifestación cutánea importante de la enfermedad es la hipohidrosis o, incluso, ausencia de sudoración. Estos pacientes presentan escasa tolerancia al calor y al ejercicio, y pueden presentar náuseas, mareo, cefalea e incluso pérdida de conocimiento con tiempo caluroso. La hipohidrosis se acompaña a menudo de reducción de la producción de lágrimas y saliva.

Las manifestaciones oculares aparecen prácticamente en todos los varones afectados y suelen presentarse en forma de tortuosidad venosa conjuntival o retinal, opacidades corneales (*cornea verticillata*), cataratas de la cápsula posterior (típicas de la enfermedad de Fabry)¹⁵. Estas alteraciones no suelen representar una pérdida de la agudeza visual.

Puede también observarse pérdida auditiva neurosensorial incluso por debajo de los 10 años, o acufenos¹⁶. Suele haber una pérdida auditiva de altas tonalidades que habitualmente no presenta traducción clínica, confirmada mediante audiogramas^{10,17}.

En algunos niños afectados se ha descrito retraso puberal y talla baja¹⁰.

La inspección cuidadosa puede revelar rasgos faciales dismórficos a partir de los 12-14 años (engrosamiento labial y de los pliegues nasolabiales, con apariencia acromegaloide)¹⁰.

Desde el punto de vista educativo, la enfermedad de Fabry condiciona una disminución de la asistencia escolar, así como de la posibilidad de participar en actividades deportivas.

Las complicaciones a largo término se producen como consecuencia de la acumulación de glucoesfingolípidos

TABLA 1. **Sintomatología progresiva de la enfermedad de Fabry durante la infancia y la adolescencia**

Infancia
Crisis de dolor, acroparestesias
Angioqueratoma: máculas o pápulas angiomasas
Anomalías oftalmológicas: opacidades corneales, cataratas, telangiectasias conjuntivales
Hipohidrosis, intolerancia al frío y al calor, fiebre recurrente
Adolescencia
Angioqueratoma extenso
Alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, diarreas
Fatigabilidad, intolerancia al ejercicio
Fiebre recurrente, anhidrosis
Edema, proteinuria, lipiduria
Crisis de dolor
Alteraciones oftalmológicas
Hipoacusia
Características faciales peculiares
Alteraciones psicosociales



Figura 2. Angioqueratomas de color rojo oscuro en nalgas.

en las células endoteliales, tanto renales como cardíacas o cerebrovasculares.

Respecto a la afectación renal, la proteinuria suele estar presente entre los 10-20 años¹⁸, aunque se han observado alteraciones precoces en las biopsias renales de pacientes varones en este grupo de edad en ausencia de proteinuria o hipertensión. Estas lesiones consisten en acumulaciones difusas de glucolípidos en células glomerulares, vasculares e intersticiales, y depósitos irregulares en asa de Henle y túbulo distales. Esta acumulación predominante de Gb3 incrementa con la edad, observándose en el sedimento urinario la presencia de células tubulares renales con un aumento del contenido de Gb3 de hasta 30 veces. La función renal se deteriora de manera progresiva.

siva entre los 20 y 40 años, y aparece poliuria por defecto de concentración urinaria. Se ha descrito algún caso aislado de insuficiencia renal terminal antes de los 20 años de edad¹⁹.

Las manifestaciones cardíacas de la enfermedad de Fabry pueden afectar al sistema de conducción, miocardio, válvulas y circulación coronaria²⁰. Se han observado depósitos de Gb3 en los nodos sinusales, auriculoventriculares y haz de His²¹. Como consecuencia, las arritmias son frecuentes, con aumento de la susceptibilidad a la taquicardia supraventricular, reducción del intervalo PR, fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares. La ecocardiografía suele mostrar hipertrofia de septo interventricular y de pared posterior de ventrículo izquierdo, así como prolapso mitral²². La afectación cardíaca, así como la renal, puede manifestarse ya en la infancia. La oclusión coronaria y cerebrovascular ocurren con cierta frecuencia antes de los 25 años. Existe una variante cardíaca de la enfermedad con afectación casi exclusivamente cardiovascular^{23,24}.

Las manifestaciones cerebrovasculares incluyen hemiparesia, disartria, nistagmo, diplopía, accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares^{25,26}. El estudio con resonancia magnética (RM) espectroscópica ha permitido observar afectación neuronal difusa, incluso en varones asintomáticos²⁷.

Otras posibles complicaciones tardías son la enfermedad pulmonar obstructiva²⁸, afectación osteoarticular, linfedema, edema de muñeca y anemia.

Sintomatología en portadoras jóvenes

Las manifestaciones en mujeres portadoras son extremadamente variables, en función del grado de inactivación del cromosoma X no mutado (lionización). Algunas pueden permanecer asintomáticas, mientras que otras pueden tener manifestaciones tan graves como los varones. Esta variabilidad de expresión se ha observado incluso en gemelos monozigóticos²⁹. Las manifestaciones oculares como la distrofia corneal asintomática (*cornea verticillata*) y la catarata lenticular posterior se presentan en alrededor del 70% de las portadoras y son útiles para la detección de heterocigotas³⁰. Aproximadamente el 30% de las mujeres portadoras presentan angioqueratomas³¹. El inicio del dolor neuropático en heterocigotas puede presentarse entre los 10 y los 20 años. Es evidente que la aparición de síntomas en mujeres portadoras es mucho más frecuente de lo que se creía previamente, y que con el paso del tiempo presentan síntomas graves, principalmente neurológicos³².

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha clínico debe confirmarse con el estudio bioquímico, determinando la actividad enzimática de α -galactosidasa A en leucocitos obtenidos de 10 ml de sangre o en fibroblastos obtenidos de biopsia

de piel³³. Los valores de actividad enzimática obtenidos en mujeres portadoras puede solaparse con valores controles, por lo que es preciso realizar estudio molecular para determinar el defecto genético³⁰.

El diagnóstico exacto puede realizarse mediante técnicas habituales (polimorfismos, reacción en cadena de la polimerasa [PCR], técnicas de hibridación, secuenciación) de biología molecular^{34,35}.

El diagnóstico prenatal puede realizarse en el feto varón con la determinación de la actividad α -galactosidasa A en amniocitos o en células de vellosidades coriales³⁶. El estudio debe acompañarse siempre de un cariotipo para la determinación de los cromosomas y determinación del sexo.

De forma adicional, puede determinarse la concentración de Gb3 en sangre y orina.

El examen microscópico del sedimento de orina puede poner de manifiesto la presencia de lípidos birrefringentes en forma de cruz de Malta y células epiteliales tubulares descamadas cargadas de lípidos^{37,38}. La presencia de proteinuria significativa asociada o no a insuficiencia renal puede conducir a la realización de una biopsia renal, en cuyo estudio ultraestructural podrán apreciarse células cargadas de lípidos (células espumosas). Al microscopio electrónico se aprecian unas inclusiones laminares electrondensas en el interior de los lisosomas de células epiteliales glomerulares y endoteliales, y en células tubulares proximales y distales^{18,39}.

TRATAMIENTO

La sintomatología más debilitante es el dolor neuropático para el cual se sugiere el tratamiento con carbamazepina⁴⁰, difenilhidantoína⁴¹ o gabapentina⁹, así como antidepresivos como la amitriptilina. Cuando es necesario, dicho tratamiento puede ser complementado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o derivados opiáceos⁴². Como prevención de las crisis neuropáticas, deben evitarse situaciones de estrés físico o térmico.

El tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina está indicado ante la presencia de proteinuria significativa persistente, ya que pueden disminuir el grado de progresión de la insuficiencia renal. Ante la instauración de una insuficiencia renal terminal, el tratamiento de elección es el trasplante renal⁴³. Generalmente, el injerto renal permanece libre de depósitos anormales de glucoesfingolípidos, pero no deben utilizarse donantes heterocigotas⁴⁴.

En las situaciones con afectación cardiológica puede requerirse tratamiento con antiarrítmicos, anticoagulantes e, incluso, trasplante cardíaco en algún caso de miocardiopatía⁴⁵.

A partir de 1970 se iniciaron los estudios de tratamiento enzimático con α -galactosidasa A demostrándose entonces una efectividad transitoria, de unas 72 h, con lo que se precisaban grandes cantidades de enzima humana

purificada⁴⁶. Recientemente, gracias a la tecnología de ingeniería genética se ha producido una enzima con una vida media más prolongada. Un ensayo terapéutico, en fase 1, realizado en el seno del National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos, publicado en el año 2000, mostró cómo la perfusión intravenosa de una dosis única de agalsidasa α (α -galactosidasa A) era bien tolerada y producía una reducción significativa de los niveles de Gb3 en hígado y en sedimento de orina⁴⁷.

Posteriormente, Schiffmann et al⁴⁸ han llevado a cabo un estudio aleatorizado, a doble ciego, con control placebo, utilizando agalsidasa α en 26 pacientes de enfermedad de Fabry. En este estudio se demostró una disminución significativa del dolor. Así mismo, se apreció una mejoría del filtrado glomerular, mejoría de la perfusión cerebral, mejoría de la conducción cardíaca con reducción del complejo QRS. El tratamiento con agalsidasa α parece pues altamente efectivo y bien tolerado. Otro estudio de características similares, pero realizado con α -galactosidasa A recombinante, ha demostrado también su capacidad de disminuir los depósitos de Gb3 en riñones, corazón y piel⁴⁹.

Otros tipos de tratamiento en fase de desarrollo se basan en productos que disminuyen la síntesis de sustrato (Gb3)⁵⁰ y en la terapia génica^{51,52}.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Fabry se desarrolla habitualmente durante la infancia o la adolescencia con crisis de dolor recurrentes, angioqueratoma y distrofia corneal. Otras alteraciones como proteinuria, edemas, hipohidrosis y trastornos gastrointestinales aparecen progresivamente con el paso de los años. Las manifestaciones más graves como son insuficiencia renal, afectación cardíaca y cerebrovascular, por lo general se presentan de la cuarta a la quinta década de la vida.

En promedio, el diagnóstico de la enfermedad de Fabry se realiza alrededor de los 20 años, y, por lo tanto, con unos 8-10 años de retraso sobre el desarrollo del dolor neuropático o del angioqueratoma. Este retraso repercute de manera muy importante sobre la calidad de vida de los pacientes y puede crear antagonismo hacia los médicos. La principal razón para este retraso es la falta de reconocimiento de la enfermedad, el patrón inhabitual del dolor, con intolerancia al calor o un exantema indoloro en el área genital o periumbilical que pasa desapercibido. Así pues, el pediatra es quien puede contribuir a evitar el retraso diagnóstico.

El diagnóstico precoz ofrece un gran interés, sobre todo en el momento actual en el que el desarrollo del tratamiento enzimático sustitutivo puede permitir un tratamiento precoz para evitar el depósito de glucoesfingolípidos (Gb3) y, de esta forma, evitar lesiones tisulares irreversibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meikle, PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
2. Poorthuis BJ, Webers RA, Kleijer WJ, Groener JE, De Jong JG, van Weeley S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-6.
3. Hopwood JJ, Brooks DA. An introduction to the basic science and biology of the lysosome and storage diseases. En: Applegarth DA, Dimmick JE, Hall JG, editors. *Organelle diseases*. London: Chapman & Hall, 1997;7-35.
4. Pintos Morell, G. Errores congénitos del metabolismo de las organelas celulares. *Medicine* 1999;7:6184-90.
5. Hoogerbrugge PM, Valerio D. Bone marrow transplantation and gen therapy for lysosomal storage diseases. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(Suppl 2):S34-6.
6. Anderson WA. A case of angiokeratoma. *Br J Dermatol* 1898;10: 113-7.
7. Fabry J. Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Derm Syph* 1898;43:187-200.
8. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease: Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967;276:1163-7.
9. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidasa A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw Hill, 2001; p. 3733-74.
10. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-60.
11. Hilz MJ, Stemper B, Kolodny EH. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain* 2000;84:361-5.
12. Rahman AN, Simcone FA, Hackel DB, Hall PW III, Hirsch EZ, Harris JW. Angiokeratoma corporis diffusum universale (hereditary dystopic lipidosis). *Trans Assoc Am Physicians* 1961;74: 366.
13. Sheth KJ, Bernhard GC. The arthropathy of Fabry disease. *Arthritis Rheum* 1979;22:781-3.
14. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: Easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol* 1995;12: 215-9.
15. Brady RO. Ophthalmologic aspects of lipid storage diseases. *Ophthalmology* 1978;85:1007-13.
16. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E, et al. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (α -galactosidase A deficiency): Investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med* 1990;75: 491-507.
17. Schachern PA, Shea DA, Paparella MM, Yoon TH. Otologic hypopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:359-63.
18. Gubler MC, Lenoir G, Grünfeld JP, Ulmann A, Droz D, Habib R. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978;13:223-35.
19. Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis* 1983;2:651-4.
20. Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol* 1969;24:95-110.

21. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: Histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992;68:323-5.
22. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139:1101-8.
23. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324:395-9.
24. 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.
25. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996;40:8-17.
26. Grewal RP, Barton NW. Fabry's disease presenting with stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:177-9.
27. Tedeschi G, Bonavita S, Banerjee TK, Virta A, Sciffmann R. Diffuse central neuronal involvement in Fabry disease: A proton MRS imaging study. *Neurology* 1999;52:1663-7.
28. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmerman MI, Schilero G, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1004-10.
29. Marguery MC, Giordano F, Parant M, Samalens G, Levade T, Salvayre R, et al. Fabry's disease: Heterozygous form of different expression in two monozygous twin sisters. *Dermatology* 1993;187:9-15.
30. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. Vol II. New York: Mc Graw-Hill, 1995; p. 2741-84.
31. Burda CD, Winder PR. Angikeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) in female subjects. *Am J Med* 1967;42:293-301.
32. Mac Dermot 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;38:769-807.
33. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: Enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973;81:157-71.
34. Caggana M, Ashley GA, Desnick RJ, Eng CM. Fabry disease: Molecular carrier detection and prenatal diagnosis by analysis of closely linked polymorphisms at Xq22.1. *Am J Med Genet* 1997;71:329-35.
35. Kornreich R, Desnick RJ. Fabry disease: Detection of gene rearrangements in the human alpha-galactosidase A gene by multiplex PCR amplification. *Hum Mutat* 1993;2:108-11.
36. Kleijer WJ, Hussaarts-Odijk LM, Sachs ES, Jahoda MG, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat Diagn* 1987;7:283-7.
37. Desnick RJ, Dawson G, Desnick SJ, Sweeley CC, Krivit W. Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis. *N Engl J Med* 1971;284:739-44.
38. Chatterjee S, Gupta P, Pyeritz RE, Kwiterovitch POJ. Immunohistochemical localization of glycosphingolipid in urinary renal tubular cells in Fabry's disease. *Am J Clin Pathol* 1984;82:24-8.
39. Pabico RC, Atancio BC, McKenna BA, Pamukcoglu T, Yodaiken R. Renal pathologic lesions and functional alterations in a man with Fabry's disease. *Am J Med* 1973;55:415-25.
40. Lenoir G, Rivron M, Gubler MC, Dufier JL, Tome FS, Guivarch M. La maladie de Fabry. Traitement du syndrome acrodyneforme par la carbamazepine. *Arch Fr Pediatr* 1977;34:704-16.
41. Lockman LA, Hunninghake DB, Krivit W, Desnick RJ. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973;23:871-5.
42. Gordon KE, Ludman MD, Finley GA. Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low-dose morphine. *Pediatr Neurol* 1995;12:250-1.
43. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000;69:2337-9.
44. Schweitzer EJ, Drachenberg CB, Bartlett ST. Living kidney donor and recipient evaluation in Fabry's disease. *Transplantation* 1992;54:924-7.
45. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, Clarke JT, Cusimano RJ, Butani J. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998;14:81-4.
46. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N Engl J Med* 1973;289:9-14.
47. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al. Infusion of α -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2000;97:365-70.
48. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-9.
49. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
50. Abe A, Gregory S, Lee L, Killen PD, Brady RO, Kulkarni A, et al. Reduction of globotriaosylceramide in Fabry disease mice by substrate deprivation. *J Clin Invest* 2000;105:1563-71.
51. Jung SC, Han IP, Limaye A, Xu R, Gelderman MP, Zerfas P, et al. Adeno-associated viral vector-mediated gene transfer results in long-term enzymatic and functional correction in multiple organs of Fabry mice. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2001;98:2676-81.
52. Takenaka T, Murray GJ, Qin G, Quirk JM, Ohshima T, Qasba P, et al. Long-term enzyme correction and lipid reduction in multiple organs of primary and secondary transplanted Fabry mice receiving transduced bone marrow cells. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2000;97:7515-20.