

# O coração e a doença de Fabry-Anderson

The heart and Fabry-Anderson's disease

Paulo Reis Pina\*

## Resumo

*A doença de Fabry-Anderson é uma doença progressiva, de natureza recessiva ligada ao cromossoma X. Faz parte do grupo das 41 doenças genéticas de armazenamento lisossômico.*

*É causada por uma deficiência de alfa-galactosidase A, o que conduz a uma acumulação de glico-esfingolípido em vários tecidos e fluidos corporais. Tal facto implica uma série de manifestações clínicas.*

*A doença de Fabry-Anderson é caracterizada por acroparestesias, angioqueratomas cutâneos, hipoidrose, opacidades da córnea, insuficiência renal, e alterações nos sistemas nervoso central, cardiovascular e gastro-intestinal.*

*O depósito de glico-esfingolípido a nível das células cardíacas leva a várias alterações, que explicam diversos sintomas, cuja expressão depende do sexo e da idade.*

*Alguns indivíduos desenvolvem uma variante da doença com expressão cardíaca. Cerca de 3 a 6% de homens assintomáticos, com hipertrofia ventricular esquerda, têm esta variante da doença. A presença de hipertrofia ventricular esquerda pode servir como marcador de gravidade da doença.*

*Estima-se que 4 a 8% de pacientes com uma cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva, considerada idiopática, têm a doença de Fabry-Anderson. Esta doença deverá ser considerada e deverá ser investigada por bioquímica ou biopsia endomiocárdica, no esclarecimento de uma cardiomiopatia sem etiologia identificada.*

*A doença de Fabry-Anderson tem uma elevada morbidade. A morte ocorre precocemente (pela quarta ou quinta décadas de vida) devido a*

*doença vascular renal, cardíaca ou cerebral.*

*Palavras chave: Fabry, Anderson, lisossomas, armazenamento, alfa-galactosidase A, angioqueratomas, acroparestesias, variante cardíaca, enzima de substituição.*

## Abstract

*Fabry-Anderson's disease is a progressive X-linked recessive disorder. It is included in the group of at least 41 unique genetic lysosomal storage diseases.*

*It is caused by a deficiency of alpha-galactosidase A, which leads to an accumulation of neutral glycosphingolipids in most visceral tissues and fluids of the body which results in several clinical manifestations.*

*Fabry-Anderson's disease is characterized by acroparaesthesias, cutaneous angiokeratomas, hypohidrosis, corneal opacities, and cardiovascular, gastrointestinal, and central nervous systems disturbances.*

*Deposition of neutral glycosphingolipids in cardiac cells implies varied disturbances, with several symptoms, depending on patient's sex and age.*

*Some individuals develop a cardiac variant of Fabry-Anderson's disease. About 3 to 6% of asymptomatic men, with left ventricular hypertrophy, have the variant condition. Left ventricular hypertrophy can be used as a marker of disease severity.*

*It is thought that 4 to 8% of patients with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy, considered as idiopathic, have Fabry-Anderson's disease. This disease ought to be considered and investigated (through biochemical study or an endomyocardial-biopsy specimen) as a possible cause of a cardiomyopathy.*

*Fabry-Anderson's disease has a high morbidity and death occurs in early adulthood, by the fourth or fifth decades of life, due to vascular disease of the kidney, heart or brain.*

*Key words: Fabry, Anderson, Lysosomal, Storage, Alpha-Galactosidase A, Angiokeratomas, Acroparaesthesias, Cardiac Variant, Enzyme-Replacement.*

## Introdução

Descrita pela primeira vez em 1898, a doença de Fabry-Anderson (DFA)<sup>1,2</sup> é uma doença recessiva ligada ao

\*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna Serviço de Medicina II do Hospital de Egas Moniz, Lisboa, Lisboa

Recebido para publicação a 30/04/03

cromossoma X. A sua incidência varia entre as populações estudadas (1/117000 na Austrália<sup>3</sup> e 1/476000 na Holanda,<sup>4</sup> por exemplo).

Na DFA existe um defeito hereditário a nível do gene que codifica o enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal-A).<sup>5</sup> A ausência ou redução da actividade da alfa-Gal-A vai levar a uma deposição progressiva de glico-esfingolípido neutros a nível dos lisossomas, em vários tecidos e fluidos corporais, sobretudo sob a forma de globotriaosilceramida (Gb<sub>3</sub>).

Os homens são afectados (com expressão da doença) e as mulheres são portadoras (assintomáticas ou com sintomatologia menos evidente). Cerca de 15% das mulheres têm, no entanto, envolvimento grave de um ou mais órgãos.<sup>6</sup>

Trata-se de uma doença com forte morbilidade, aparecendo as manifestações iniciais no final da 2.<sup>a</sup> década ou durante a 3.<sup>a</sup>, e as mais severas nas 4.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup> décadas de vida. A mortalidade está relacionada com os atingimentos renal, cardiovascular e cerebrovascular.

As manifestações de doença incluem as acroparestesias,<sup>7</sup> os angioqueratomas,<sup>6,8</sup> a córnea verticillata,<sup>9</sup> a hipoidrose ou anidrose,<sup>10</sup> as alterações diversas do sistema gastroenterológico,<sup>11</sup> os acidentes vasculares isquémicos e as convulsões,<sup>12</sup> e a insuficiência renal.<sup>13,14</sup> O pico de aparecimento de doença terminal renal surge na 5.<sup>a</sup> década de vida,<sup>15</sup> sendo a primeira causa de morte da DFA.

O diagnóstico é feito através da determinação dos níveis de alfa-Gal-A. A actividade enzimática pode ser demonstrada nos leucócitos, plasma, lágrimas, biopsias de tecido ou fibroblastos da pele cultivados.<sup>16</sup> As determinações de Gb<sub>3</sub> podem também ser feitas no plasma e no sedimento urinário.<sup>17</sup>

#### A Doença de Fabry-Anderson e o coração

O depósito de Gb<sub>3</sub> nas células cardíacas leva a várias alterações, que explicam diversos sintomas, cuja expressão depende do sexo e da idade. Várias estruturas são atingidas: o sistema de estimulação intracardíaco, o músculo e as válvulas. A observação à microscopia electrónica revela glico-esfingolípido intra-citoplasmáticos.<sup>18</sup>

Os depósitos, além de serem detectados no coração, são também encontrados nos vasos sanguíneos pulmonares<sup>19</sup>, condicionando sobrecarga muscular cardíaca.

O marca-passos cardíaco é afectado pelo depósito de Gb<sub>3</sub> nos nodos sinusal e átrio-ventricular, no feixe de His e ramificações.<sup>18-20</sup> Assim, surge uma série de arritmias. Podem aparecer a nível do electrocardiograma (ECG): intervalo PR curto, PR longo (que pode conduzir a bloqueios completos atrioventriculares<sup>21</sup>), taquicardias supraventriculares, extra-sístoles ventriculares.<sup>19,22,23</sup> Com a evolução da doença, existe prolongamento do QRS. Estão descritos casos de associação da DFA com a doença do nodo sinusal, com pausas importantes e síncope, com gradiente de pressão arterial dinâmico entre o VE e as artérias sistémicas.<sup>24</sup>

A DFA deve ser pensada como possível etiologia em homens com alterações inexplicáveis de hipertrofia ventricu-

lar esquerda (HVE), ecocardiográficas ou do ECG, sobretudo um PQ curto.

O estudo ecocardiográfico pode mostrar: prolapso da válvula mitral (PVM), alterações do fluxo aórtico, espessamento do septo interventricular (SIV) e hipertrofia ventricular esquerda (HVE),<sup>25-28,31</sup> concêntrica ou excêntrica. A HVE nem sempre está associada a disfunção sistólica ou diastólica restritiva.<sup>29,30</sup> No entanto, dever-se-à dizer que a presença de HVE e de alterações valvulares está relacionada com a gravidade da doença,<sup>27</sup> como demonstra o seguinte estudo. Treze homens hemizigóticos (idade-média: 39±10 anos) e 17 mulheres heterozigóticas (idade-média: 35±19 anos) foram avaliados no que concerne a HVE. A HVE era mais comum nos indivíduos com mais de 30 anos. Afectava mais os homens (61%) que as mulheres (18%), sendo esta diferença estatisticamente significativa (p<0,001). O grau de HVE estava associado de forma independente com a idade e com o logaritmo da actividade da alfa-Gal-A (r=0,70, p<0,001). A forma predominante de HVE era a concêntrica (11%). Na maioria, a função sistólica era normal e uma disfunção diastólica grave (restritiva) não foi encontrada. A maioria dos doentes tinha regurgitações aórtica e ou mitral ligeiras a moderadas. Dezasete doentes (57%) tinham alterações mitrales menores, 14 doentes (47%) tinham alterações aórticas. A presença de HVE associada a alterações valvulares estava relacionada com doença mais severa, podendo estes elementos servir como marcadores de gravidade da doença. A HVE é um factor de risco para morte prematura por doença cardíaca e para a mortalidade de forma geral. Os doentes com a DFA têm uma massa ventricular esquerda (MVE)<sup>32,33</sup> acima de 125 g/m<sup>2</sup>.

Foram realizados ecocardiogramas em 35 doentes com a DFA, com o objectivo de verificar se o envolvimento cardíaco poderia ser determinado de forma não invasiva.<sup>26</sup> Dos doentes, 23 eram hemizigóticos (idade 28,6±14 anos) e 12 heterozigóticos (idade 31,6±6 anos). Os hemizigóticos tinham, em relação aos heterozigóticos, maior diâmetro da raiz da aorta, SIV mais espesso, e maior MVE. A MVE (por metro quadrado de área de superfície corporal) estava correlacionada com a gravidade da doença (p<0,05), sugerindo progressiva deposição de glico-esfingolípido. Os doentes heterozigóticos com mais de 25 anos tinham maior evidência de patologia cardíaca quando comparados com os mais jovens. Dos 23 homens hemizigóticos, 12 doentes (54%) tinham PVM, assim como sete mulheres (58%) das 12 heterozigóticas. O PVM não estava relacionado com a gravidade clínica da doença ou com outras variáveis ecocardiográficas.

Em 2002, um estudo inglês<sup>34</sup> incidiu sobre um conjunto de homens com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cujo objectivo era determinar a prevalência de causas potencialmente tratáveis de CMH, nomeadamente a presença de DFA. Foram doseados os níveis de alfa-Gal-A em 79

homens com CMH, com o diagnóstico feito aos 40 anos ou mais, e outros 74 homens com CMH cujo diagnóstico fora feito antes dos 40 anos de idade. Cinco doentes (6,3%) com CMH tardia e um (1,4%) com CMH precoce tinham actividade baixa de alfa-Gal-A. Destes seis doentes, resultou que cinco tinham palpitações, três tinham angina, quatro tinham insuficiência cardíaca de classe II (NYHA) e dois tinham uma história de síncope. A hipertrofia era do tipo concêntrico em cinco doentes e assimétrica num deles. Um doente tinha obstrução do tracto de saída do ventrículo esquerdo. Todos os doentes com actividade enzimática baixa tinham uma mutação genética. Os autores concluíram assim que a DFA deve ser considerada como factor causal em todos os doentes com hipertrofia inexplicada.

Clinicamente, nas formas de doença avançada existem isquemia e enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e regurgitação mitral importante.<sup>17,32,33,35,36</sup>

O depósito nas células endoteliais e nos músculos cardíacos leva ao aparecimento de doença isquémica nestes pacientes.<sup>37</sup> Há normalmente vaso-espasmo demonstrado por angiografia coronária com acetilcolina. Os estudos revelaram que o vaso-espasmo deveria ser resultado dos depósitos de Gb<sub>3</sub>, com lesão das células endoteliais, com alteração da função celular. Tal facto pode levar a espasmos das artérias coronárias esporádicos, sem haver estenose orgânica presente.

Para caracterizar a prevalência do envolvimento cardíaco em doentes do sexo feminino com a DFA, foram estudadas 55 doentes de forma prospectiva,<sup>38</sup> tendo sido realizado ecocardiograma transtorácico a todas as mulheres heterozigóticas para a DFA. As idades variavam de 6,1 a 70,8 anos (idade-média de 39,6 anos). Treze doentes (23,6%) tinham ventrículo esquerdo (VE) normal, geometricamente e em massa. Sete (12,7%) tinham remodelagem concêntrica, 29 (52,7%) com hipertrofia concêntrica e seis doentes (10,9%) tinham uma hipertrofia excêntrica (tendo duas delas um gradiente de pressão subaórtico). Existe correlação forte entre a idade e a gravidade da HVE ( $r^2=0,905$ ,  $p<0,0001$ ). Todas as doentes com idade superior a 45 anos tinham HVE. Com o aumento da MVE houve redução significativa, não dependente da idade, da função sistólica e diastólica do VE. Verificou-se espessamento moderado das cúspides aórticas em 25,5% dos doentes, e foi encontrada idêntica percentagem de espessamento moderado da mitral. O PVM foi identificado em 10,9 % dos casos. Deste estudo ressalva-se que, nas mulheres com DFA, o envolvimento cardíaco é comum, com HVE e alterações valvulares, sendo mais frequentes com o avanço da idade, devendo estas mulheres ser candidatas, de forma precoce, ao início de tratamento com o enzima de substituição.

### Variantes atípicas cardíacas da DFA

Existem casos de homens heterozigóticos com a DFA que permanecem assintomáticos ou com expressões meno-

res da patologia.<sup>39-42</sup> Estes doentes têm alguma actividade de alfa-Gal-A residual<sup>43</sup> (inferior a 10% dos níveis normais). Esta forma de doença é chamada de variante atípica, que a distingue da forma clássica da DFA (manifestação da doença em vários órgãos).

Alguns doentes com a variante atípica não têm, mesmo, qualquer sintoma da doença.<sup>44</sup>

O diagnóstico da doença pode não ser concretizado na fase inicial. Dada a ausência de manifestações clínicas, a doença pode ser detectada apenas após o desenvolvimento de sintomatologia cardíaca, sem aparentes factores de risco pré-existentes. Mais tarde desenvolve-se HVE, aparecendo também proteinúria moderada. A taxa de sobrevivência destes doentes é normal.

Para reverter as alterações vasculares endoteliais que se desenvolvem incipientemente na DFA, nas formas atípicas, o tratamento deve ser instituído de forma precoce.<sup>45</sup>

As variações do intervalo PR podem ser múltiplas desde o PR curto até ao bloqueio AV completo. A própria condução aurículo-ventricular pode variar com a evolução da doença. Podem surgir os casos de síndrome de pré-excitação.<sup>46</sup> Neste casos, um seguimento idóneo dos doentes demonstra que com a progressão da doença há espessamento do SIV visualizado em ecocardiografia. A biopsia endomiocárdica e os níveis de alfa-Gal-A reduzidos confirmam o diagnóstico.

Os doentes com a variante cardíaca de DFA têm um distúrbio de acumulação de Gb<sub>3</sub> nos cardiomiócitos, mimetizando as características clínicas de uma cardiomiopatia, especialmente de carácter não-obstrutivo (CHNO).<sup>47</sup> Alguns estudos demonstram que em quatro a 8% de pacientes não seleccionados com as características clínicas de uma CHNO, a DFA deverá ser considerada e deverá ser investigada por bioquímica ou biopsia endomiocárdica, como etiologia da cardiomiopatia.

Koitaishi *et al*<sup>48</sup> propõem o uso da biopsia endomiocárdica na avaliação do envolvimento cardíaco nos doentes com DFA e assintomáticos do ponto de vista cardíaco.

Estima-se que 3-6% dos homens doentes com HVE são portadores da variante cardíaca.<sup>49</sup>

No sentido de identificar formas (variantes) cardíacas de DFA, os níveis de alfa-Gal-A foram doseados em 230 homens com HVE.<sup>50</sup> Destes, sete (3%) foram diagnosticados como tendo a DFA (níveis de alfa-Gal-A entre 0,4 a 1,2 nmol/h/ml), mas sem terem as manifestações típicas. Tinham idades entre 55 a 72 anos. Todos tinham HVE simétrica. Cinco tinham vacuolização sarcoplasmática marcada nas biopsias endocárdicas, com inclusões lisossómicas típicas, com a configuração lamelar concêntrica. Foram detectadas duas novas mutações em dois doentes. Os cinco restantes não tinham mutações na região codificadora do gene da alfa-Gal-A; porém, tinham redução significativa da quantidade de mRNA de alfa-Gal-A.

A própria DFA pode ser ignorada durante anos, privile-

giando-se outras abordagens diagnósticas. Chimenti *et al*<sup>51</sup> descrevem um caso desta doença que durante anos foi referida como se de uma CMH idiopática se tratasse, até que a biopsia endomiocárdica se revelou positiva ao ácido Schiff periódico e ao Sudão preto.

Indubitavelmente, o uso e o apuramento de técnicas genéticas moleculares podem, no futuro, contribuir para o diagnóstico da DFA, nomeadamente na detecção de variantes atípicas.

## Tratamento

Não existe actualmente um tratamento definitivo para a DFA, sendo o principal tratamento sintomático.

Do ponto de vista cardiovascular, o controlo das arritmias deve ser feito como se faz para a população geral, com a administração de antiarrítmicos (não há estudos comparativos); e eventualmente um marca-passos, se para tal houver indicação clínica.

É preconizada a utilização de agentes antiplaquetários, como a aspirina, em baixas doses.<sup>52</sup> Dever-se-à anticoagular os doentes, nomeadamente os que têm maior risco de AVC. A protecção vascular pode ser intensificada com inibidores do enzima de conversão da angiotensina, estatinas e ácido fólico.<sup>53</sup>

O tratamento para a doença coronária e a insuficiência cardíaca é semelhante ao da restante população, podendo estes doentes ser candidatos a revascularização coronária e a transplantação cardíaca.

O transplante cardíaco foi executado nos casos de cardiomiopatia terminal secundária a DFA.<sup>54</sup> As inclusões lamelares concêntricas de Gb<sub>3</sub> nos miócitos foram encontradas em biopsias endomiocárdicas feitas oito semanas após o transplante; porém, as biopsias feitas um ano após o transplante não demonstraram quaisquer inclusões nos miócitos. A transplantação do coração pode ser uma opção viável para a miocardiopatia da DFA.

## Os inibidores competitivos reversíveis da alfa-Galactosidase A

Ishii *et al*<sup>55</sup> demonstraram que a galactose podia estabilizar a alfa-Gal-A mutante em células cultivadas.

Frustaci *et al*<sup>56</sup> propuseram um estudo clínico utilizando as infusões de galactose em doentes com a variante cardíaca da DFA (com uma alfa-Gal-A mutante), com cardiomiopatia. A galactose funcionava como inibidor competitivo reversível para os receptores activos do enzima. Mantinha o enzima alfa-Gal-A mutante numa conformação que a tornava resistente à degradação. Foi usada uma infusão de galactose (1g/kg, durante 4 horas) em três dias. A actividade da alfa-Gal-A nos linfócitos isolados no sangue do seio coronário aumentou em média 41,6%, tendo aumentado cerca de 180% no material obtido por biopsia endomiocárdica. Infusões em dias alternados, durante três meses,

permitiram uma redução da MVE de 20%, com melhoria da fracção de ejeção do VE.

## O enzima de substituição

Durante os anos 90 apurou-se o desenvolvimento de um enzima artificial a partir de fibroblastos humanos, cultivados e processados por engenharia genética. Os estudos pré-clínicos em ratos demonstraram a eficácia do enzima de substituição na DFA, abrindo confiança para estudos em humanos.

Eng *et al*<sup>57</sup>, em 2001, levaram a cabo um estudo com 15 doentes, utilizando cinco infusões (100, ml durante 2 horas) de alfa-Gal-A recombinante, segundo cinco esquemas de doses variadas. A clearance de Gb<sub>3</sub> do plasma era dose-dependente. As biopsias hepáticas (antes e após tratamento) demonstraram uma redução de Gb<sub>3</sub> de 84% em 13 doentes. Foi modestamente reduzido o Gb<sub>3</sub> do endocárdio em quatro de sete doentes.

MacDermot *et al*<sup>58</sup> mostraram que os doentes tratados com o enzima de substituição tinham uma redução da massa cardíaca, quando comparados com os doentes que receberam um placebo.

Para avaliar a segurança e eficácia da alfa-Gal-A endovenosa, foi efectuado um estudo<sup>59,60</sup> duplamente cego, com controlo de placebo, que englobou 26 doentes (com idade igual ou superior a 18 anos) em 24 semanas, randomizados para receber 12 infusões quinzenais de 0,2 mg/kg de alfa-Gal-A ou placebo. Das conclusões importa salientar melhoria da clearance de creatinina (p=0,02 versus placebo), e diminuição da duração dos QRS (p=0,047 versus placebo).

Um estudo multi-cêntrico,<sup>45</sup> randomizado, duplamente cego, foi realizado em 58 doentes com a DFA. Os doentes foram distribuídos por dois grupos, um recebendo alfa-Gal-A recombinante na dose de 1 mg/kg (ritmo de 0,25 mg/minuto), e outro recebendo um placebo. Dos resultados apurou-se que 69% dos doentes tratados não tinham depósitos de Gb<sub>3</sub> no endotélio microvascular (p<0,001). O grupo tratado tinha redução dos depósitos de Gb<sub>3</sub> no coração (p<0,001).

A terapêutica com o enzima de substituição carece de alguns estudos de larga escala; porém continua a ser uma esperança para controlo da evolução da DFA e para refrear a sua evolução clínica, com elevada morbidade e mortalidade.

## Conclusões

A DFA é uma doença progressiva, com manifestações diversificadas. O coração é, juntamente com o rim e o cérebro, dos órgãos mais afectados, estando a mortalidade relacionada com a falência destes sistemas.

A morte prematura em indivíduos com a DFA pode dever-se a uma variante cardíaca, assintomática, nunca diagnosti-

cada, cursando com HVE. A DFA deve ser considerada na investigação de uma cardiomiopatia sem causa explicável, por doseamento bioquímico dos níveis de alfa-Gal-A ou através de uma biopsia endomiocárdica.

Até que outro tipo de tratamento se mostre mais eficaz que o enzima de substituição da alfa-Gal-A, a insistência será no sentido de diagnosticar precocemente a doença. Para tal, podem contribuir o uso e o apuramento de técnicas genéticas moleculares, nomeadamente na detecção de variantes atípicas.

## Bibliografia

1. Fabry J. Ein Beitrag zur kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica hebraea). *Arch Dermatol Syphilis* 1898;43:187-200.
2. Anderson WA. A case of angiokeratoma. *Br J Dermatol* 1898;10:113-117.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-254.
4. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-156.
5. 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;276:1163-1167.
6. Desnick R, Ioannou YA, Eng CM. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th edition, vol II. New York, McGraw-Hill, Inc. 1995:2741-2784.
7. Hiltz MJ, Stemper B, Kolodny EH. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fibre dysfunction in Fabry patients. *Pain* 2000;84(2-3):361-365.
8. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectasias of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol* 1995;12:215-219.
9. Brady RO. Ophthalmologic aspects of lipid storage diseases. *Ophthalmology* 1978;85:1007-1013.
10. Lao LM, Kumakiri M, Mima H et al. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci* 1998;18(2):109-117.
11. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R et al. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology* 1982;82:957-962.
12. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ et al. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency) - investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med* 1990;75(277):491-507.
13. Reyes Marin FA, Gomez Navarro B, Tamayo y Orozco J et al. Nephropathy in a case of Fabry's disease. *Rev Invest Clin* 1991;43(4):373-376.
14. Meroni M, Sessa A, Battini G, Tazzari S, Torri Tarrelli L. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol* 1997;122:178-184.
15. Schiffmann R. Natural history of Fabry disease in males: preliminary observations. *J Inher Metab Dis* 2001;24(2):15-17.
16. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease- enzymatic diagnosis of hemizygotas and heterozygotas: alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973;81:157-171.
17. Desnick RJ, Dawson G, Desnick SJ, Sweeley CC, Krivit W. Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis. *N Eng J Med* 1971;284:739-744.
18. 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.
19. 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(3):323-325.
20. Rowe JW, Caralis DG. Accelerated atrioventricular conduction in Fabry's disease: a case report. *Angiology* 1978;29:562-568.
21. Elhadad S, Melet V, Domnuez T, Cosson S, Chollet D, Vedel J. Blocage auriculo-ventriculaire complete en relation avec une maladie de Fabry. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90(3):393-397.
22. Efthimiou J, McLelland J, Betteridge DJ. Short PR intervals and tachyarrhythmias in Fabry's disease. *Postgrad Med J* 1986;62:285-287.
23. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J* 1977;93:699-705.
24. Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K. Dynamic left ventricular arterial pressure gradient and sick sinus syndrome with heterozygous Fabry's disease improved following implantation of a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(7):1114-1115.
25. Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, Desnick RJ, Moller JH. The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J* 1980;100:807-812.
26. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(5):1157-1161.
27. Linhart A, Palecek T, Bultas J et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139(6):1101-1108.
28. Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T et al. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease. A high incidence of mitral valve prolapse in hemizygotas and heterozygotas. *Clin Genet* 1986;29:276-283.
29. Hillsley RE, Hernandez E, Steenbergen C et al. Inherited restrictive cardiomyopathy in a 74-year-old woman: a case of Fabry's disease. *Am Heart J* 1995;129:199-202.
30. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M et al. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998; 98:1457-1459.
31. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558.
32. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of the left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.
33. Casale PN, Devereux RB, Milner M et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105:173-178.
34. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105(12):1407-1411.
35. Becker AE, Schoorl R, Balk AG, van der Heide RM. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1975;36:829-835.
36. McGovern MM. Lysosomal Storage Diseases. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. McGraw-Hill. 1998:2169-2176.
37. Ogawa T, Kawai M, Matsui T et al. Vasospastic angina in a patient with Fabry's disease who showed normal coronary angiographic findings. *Japanese Circ J* 1996;60(5):315-318.
38. Kampmann C, Baehner F, Whybra C et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1668-1674.
39. Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y et al. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of alpha-galactosidase A. *Clin Genet* 1991;39(3):233-237.
40. Elleder M, Bradová V, Smid F et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease: report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;417:449-455.

41. Ogawa K, Sugamata K, Funamoto N et al. Restricted accumulation of globotriaosylceramide in the hearts of atypical cases of Fabry's disease. *Hum Pathol* 1990;21:1067-1073.
42. Romeo G, d'Urso M, Pisacane A, Blum E, de Falco A, Ruffilli A. Residual activity of alpha-galactosidase A in Fabry's disease. *Biochem Genet* 1975;13:615-628.
43. Clarke JT, Knaack J, Crawhall JC, Wolfe LS. Ceramidetrihexosidosis (Fabry disease) without skin lesions. *N Engl J Med* 1971;284:233-235.
44. Bach G, Rosenmann E, Karni A, Cohen T. Pseudo-deficiency of alpha-galactosidase A. *Clin Genet* 1982;21:59-64.
45. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A—replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345(1):9-16.
46. Murata R, Takatsu H, Noda T et al. Fifteen-year follow-up of a heterozygous Fabry's disease patient associated with pre-excitation syndrome. *Intern Med* 1999;38(6):476-481.
47. Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, Hort W, Kuhn H. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2002;91(12):992-1002.
48. Koitabashi N, Utsugi T, Seki R et al. Biopsy-proven cardiomyopathy in heterozygous Fabry's disease. *Japanese Circ J* 1999;63(7):572-575.
49. Perrot A, Osterziel KJ, Beck M, Dietz R, Kampmann C. Fabry disease: focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms. *Herz* 2002;27(7):699-702.
50. Nakao S, Takenaka T, Maeda M et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333(5):288-293.
51. Chimenti C, Ricci R, Pieroni M, Natale L, Russo MA, Frustaci A. Cardiac variant of Fabry's disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiologia* 1999;44(5):469-473.
52. Clement M, McGonigle RJS, Monkhouse PM et al. Renal transplantation in Anderson- Fabry disease. *J R Soc Med* 1982;75:557-560.
53. Germain DP. Fabry disease: recent advances in enzyme replacement therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(10):1467-1476.
54. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, Clarke JT, Cusimano RJ, Butany J. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998;14(1):81-84.
55. Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Susuki Y. Characterization of a mutant alpha-galactosidase gene product for the late-onset cardiac form of Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197(3):1585-1589.
56. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001;345:25-32.
57. Eng C, Banikazemi M, Gordon RE et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic substrate clearance and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68(3):711-722.
58. MacDermot K, Brown A, Jones Y, Zuckerman J. Enzyme replacement therapy reverses the cardiomyopathy of Fabry disease: results of a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Eur J Hum Genet* 2001;9(suppl 1):92.
59. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743-2749.
60. Brady RO, Murray GJ, Moore DF, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(2):18-24.