

Triagem de familiares de pacientes com doença renal crônica com mutação na doença de Fabry: uma tarefa muito importante e subestimada

Screening of family members of chronic kidney disease patients with Fabry disease mutations: a very important and underrated task

Autores

Luciana Senra de Souza Sodré¹ 

Rosália Maria Nunes Henriques Huaira¹ 

Fernando Antônio Basile Colugnati¹ 

Moises Carminatti¹ 

Luciane Senra de Souza Braga¹ 

Marcelo Paula Coutinho² 

Natália Maria da Silva Fernandes¹ 

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

² Faculdade de Medicina Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

RESUMO

Introdução: A doença de Fabry é uma condição hereditária crônica, progressiva e multissistêmica, relacionada a uma mutação Xq22 no cromossomo X, que resulta em deficiência da enzima alfa-galactosidase, diminuindo a capacidade de degradação da globotriaosilceramida. **Objetivos:** avaliar a prevalência de mutações na doença de Fabry, bem como seus sinais e sintomas, em familiares de pacientes com doença renal crônica (DRC) diagnosticados com DF durante um estudo realizado anteriormente, denominado “Análise clínica e epidemiológica da doença de Fabry em centros de diálise no Brasil”. **Métodos:** foi realizado um estudo transversal e os dados foram coletados através da entrevista com familiares de pacientes inscritos no Projeto Rim Fabry Brasil e exames de sangue para dosagem de Gb3 e testes genéticos. **Resultados:** Dos 1,214 familiares entrevistados, 115 (9,47%) foram diagnosticados com DF, com predomínio de mulheres (66,10%). As comorbidades mais prevalentes foram condições reumatológicas e hipertensão arterial sistêmica (1,7% cada), seguidas por doenças cardíacas, neurológicas, cerebrovasculares e depressão em 0,9% dos indivíduos. Intolerância ao exercício físico e cansaço foram os sintomas mais observados (1,7%), seguidos de febre periódica, intolerância ao calor ou ao frio, dor difusa, sensação de queimação ou dormência nas mãos e nos pés, sudorese reduzida ou ausente, além de dor abdominal após refeições em 0,9%. **Conclusão:** Encontramos uma prevalência da doença de Fabry em 9,47% dos familiares de pacientes com DRC com essa condição, notadamente com uma predominância de 66,1% de mulheres, o que contrasta com relatos anteriores. A triagem de familiares de pacientes com DF é importante, pois pode levar ao diagnóstico e tratamento precoces, permitindo melhor qualidade de vida e melhores resultados clínicos para esses indivíduos.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Doença de Fabry; Triagem; Família; Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Fabry disease is a chronic, progressive, and multi-system hereditary condition, related to an Xq22 mutation in X chromosome, which results in deficiency of alpha-galactosidase enzyme, hence reduced capacity of globotriaosylceramide degradation. **Objectives:** to evaluate the prevalence of Fabry disease (FD) mutations, as well as its signs and symptoms, among relatives of chronic kidney disease (CKD) patients diagnosed with FD during a previously conducted study, named “Clinical and epidemiological analysis of Fabry disease in dialysis centers in Brazil”. **Methods:** a cross-sectional study was carried out, and data was collected by interviewing the relatives of patients enrolled in the Brazil Fabry Kidney Project and blood tests for both Gb3 dosage and genetic testing. **Results:** Among 1214 interviewed relatives, 115 (9.47%) were diagnosed with FD, with a predominance of women (66.10%). The most prevalent comorbidities were rheumatologic conditions and systemic hypertension (1.7% each), followed by heart, neurological, cerebrovascular diseases, and depression in 0.9% of individuals. Intolerance to physical exercise and tiredness were the most observed symptoms (1.7%), followed by periodic fever, intolerance to heat or cold, diffuse pain, burn sensation or numbness in hands and feet, reduced or absent sweating, as well as abdominal pain after meals in 0.9%. **Conclusion:** We found a prevalence of Fabry disease in 9.47% of relatives of CKD patients with this condition, remarkably with a 66.1% predominance of women, which contrasts with previous reports. The screening of family members of FD patients is important, since it can lead to early diagnosis and treatment, thus allowing better quality of life and improved clinical outcomes for these individuals.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Fabry Disease; Triage; Family; Brazil.

Data de submissão: 11/04/2020.

Data de aprovação: 26/07/2020

Correspondência para:

Natália Maria da Silva Fernandes
E-mail: nataliafernandes02@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0080>



INTRODUÇÃO

A doença de Fabry (DF) (OMIM 301500) é causada por uma deficiência da enzima alfa galactosidase (α -Gal-A, EC 3.2.1.22), que resulta na depuração comprometida da globotriaosilceramida (Gb3)¹. A DF é uma condição progressiva, multissistêmica e hereditária, ligada a uma mutação na região Xq22 dos cromossomos X^{2,3,4}. É considerada uma doença rara ou “órfã”, devido à sua prevalência muito baixa^{2,4}. O Gb3 se acumula nos lisossomos em todo o corpo, notadamente no cérebro, coração, rins, sistema nervoso e pele, levando a vários sinais e sintomas, e substancial morbimortalidade³⁻⁶.

Os primeiros sintomas da DF, como acroparestesia, dor abdominal, principalmente após as refeições e diarreia, geralmente ocorrem na primeira década de vida, mas são muito inespecíficos, levando ao encaminhamento e diagnóstico médicos tardios⁵⁻⁷. Angioceratomas são os sinais clínicos mais característicos (Germain 2010; Hopkin et al 2008). A DF pode causar hipertrofia ventricular esquerda (HVE), derrame e ataques isquêmicos transitórios, perda auditiva, córnea verticilata, desenvolvimento de proteinúria e doença renal progressiva^{4-6,8}.

A incidência de DF varia de 1: 40.000 a 1: 117.000 e, embora a prevalência possa variar de acordo com diferentes regiões, nenhuma predisposição étnica precisa é conhecida até o momento^{3,4,6}. Estudos que relatam a prevalência de DF em pacientes com doença renal crônica são mais frequentes⁹⁻¹⁹. Poucos estudos avaliaram familiares de pacientes com DF^{14-16,18,20,21}. O único estudo brasileiro que avaliou familiares de pacientes com DF encontrou uma prevalência de 0,12% da DF em homens submetidos à hemodiálise (HD)²⁰.

Nos homens, o diagnóstico é feito pela demonstração de baixa atividade enzimática da α -Gal-A. Nas mulheres, o sequenciamento genético é necessário devido à presença de dois cromossomos X, portanto, a atividade medida da α -Gal-A é quase sempre normal^{6,8,22}. Diversos estudos revelam diferentes prevalências de DF entre familiares de pacientes diagnosticados com DF, apontando a

importância do diagnóstico precoce, a fim de permitir melhor manejo da doença^{7,12,14-16,18,20,21}.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de mutações da DF e descrever a presença de sinais e sintomas desta doença entre familiares de pacientes com mutações da DF no estudo realizado anteriormente, intitulado “Análise clínica e epidemiológica da doença de Fabry em centros de diálise no Brasil - o Projeto Rim Fabry Brasil”¹².

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal, aprovado pelo comitê de ética local sob o número 18029513.0.0000.5244.

Inicialmente, de um total de 36.442 pacientes com doença renal crônica (DRC) inscritos no projeto Rim Fabry Brasil, 71 foram diagnosticados com mutações da DF. Por meio de anamnese médica, 1.214 familiares desses pacientes com DF foram identificados como possíveis portadores de DF, e ofereceram acordos de consentimento informado para continuar o estudo através de amostragem de sangue para dosagens enzimáticas e testes genéticos (Figura 1). Nenhum ganho financeiro foi oferecido aos participantes, e o estudo seguiu os regulamentos estabelecidos na declaração de Helsinque.

A coleta de sangue foi realizada através de filtros de papel, para permitir a dosagem de α -Gal-A por espectrometria de massa em tandem, método de triagem com sensibilidade e especificidade de cerca de 96% (Centogene AG; Schillingallee 68; 18057 Rostock, Alemanha). Quando a atividade enzimática era baixa ($<2,6 \mu\text{mol/L/h}$) ou ausente, realizamos uma amostragem de DNA para confirmar o diagnóstico de mutação da DF. Para o teste genético, foram realizadas análises de PCR do gene GLA, bem como o sequenciamento de toda a região codificadora e das regiões de junção exon-ítron altamente conservadas. O gene GLA foi analisado por sequenciamento de próxima geração baseada em amplicons. Os Amplicons cobrem toda a região de codificação e junções de emenda altamente conservadas. Uma cobertura mínima $> 20x$ foi obtida para cada amplicon. A sequência de referência é:



Figura 1. Fluxograma do Estudo.

NM_000169.2. A classificação das variantes foi baseada nas recomendações do American College of Medical Genetics. (Centogene AG; Schillingallee 68; 18057 Rostock; Alemanha).

A prevalência de mutações da DF foi calculada e realizamos uma análise descritiva dos dados.

RESULTADOS

A prevalência de mutações de DF na população estudada foi de 9,47% (115 de 1214), das quais 66,1% eram mulheres (Figura 2). O diagnóstico de mutações da DF foi realizado em pessoas com menos de 44 anos em 74% dos participantes (Figura 3).

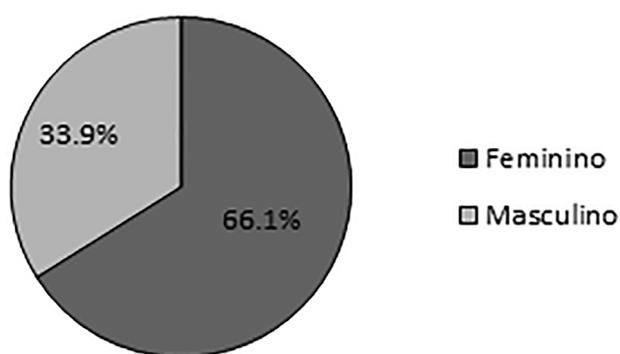


Figura 2. Proporção da população com mutação da Doença de Fabry.

Não houve diferença entre idade e sexo em relação à prevalência de mutações (Tabela 1).

A maioria dos familiares era assintomática e as comorbidades mais comuns eram condições reumatológicas e hipertensão arterial sistêmica (1,7% cada). Condições neurológicas, cardíacas, cerebrovasculares e depressão foram encontradas em

0,9% dos indivíduos (Tabela 2). Quanto aos sinais e sintomas, intolerância ao exercício físico e cansaço (1,7%), seguida de febre periódica, intolerância ao calor ou ao frio, dor difusa, sensação de queimação ou dormência nas mãos e pés, sudorese reduzida ou ausente, além de dor abdominal após as refeições foram observadas em 0,9% (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de mutações da DF e observar a presença de sinais e sintomas relacionados à DF entre familiares de pacientes com DRC com mutações na DF, como uma análise secundária relacionada a um estudo anterior¹². Encontramos alta prevalência de mutações da DF entre os familiares (9,47%), o que confirmou a hipótese de que essa população em particular apresenta alto risco de sofrer mutações na DF^{14-16,21}. Nossos dados contrastaram com vários relatos anteriores, que mostraram que a prevalência de DF em familiares de pacientes com DF previamente diagnosticados era inferior a 1,8%¹⁵⁻¹⁷. Devido à raridade dessa condição, outros estudos descreveram apenas o número de casos, sem definir a prevalência de DF em familiares de pacientes com DF, como é o caso de um estudo latino-americano (24 casos)²¹, três europeus (23, 8 e 11 casos)¹⁴⁻¹⁶ e um estudo brasileiro (23 casos)²⁰.

As comorbidades mais observadas em nosso estudo foram condições reumatológicas e hipertensão arterial sistêmica, em 1,7% dos indivíduos, seguidas pelas condições neurológicas, cerebrovasculares, cardíacas e depressão, em 0,9%. Outro estudo latino-americano anterior descreveu doença renal, acidente

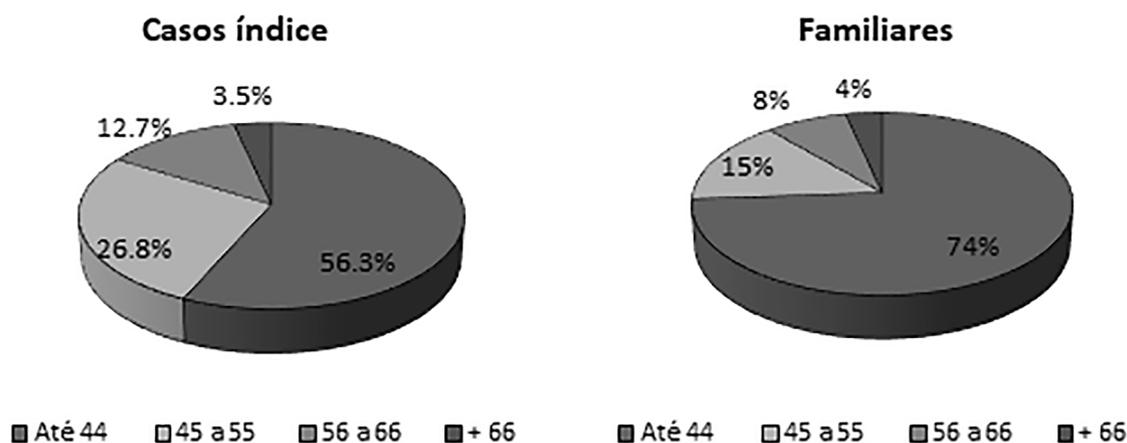


Figura 3. Proporção da população com mutações da Doença de Fabry por faixa etária.

TABELA 1. PROPORÇÃO DA POPULAÇÃO COM MUTAÇÕES DA DOENÇA DE FABRY POR SEXO E IDADE.

Sexo Idade	Familiares N 1214 (%)	Familiares DF N 115 (%)	Casos índice DF N 71 (%)
Mulheres	657 (54,1%)	76 (66,1%)	45 (63,4%)
Homens	557 (45,9%)	39 (33,9%)	26 (36,6%)
Menos de 44 anos de idade	385 (31,7%)	85 (73,9%)	40 (56,3%)
45 a 55 anos de idade	353 (29,1%)	17 (14,8%)	19 (26,8%)
56 a 66 anos de idade	218 (18%)	9 (7,8%)	9 (12,7%)
Mais de 66 anos de idade	258 (21,3%)	4 (3,5)	3 (4,2%)
Porcentagem média	50,51 %	33,15 %	41,42 %

N= número.

TABELA 2. COMORBIDADES ENCONTRADAS NOS CASOS ÍNDICE E FAMILIARES COM MUTAÇÕES DA DOENÇA DE FABRY.

Comorbidades	Total N 186 (%)	Casos índice N 71 (%)	Familiares N 115 (%)
Doenças reumatológicas	28,5	71,8	1,7
Hipertensão sistêmica	14,5	35,2	1,7
Doença cardíaca	23,7	60,6	0,9
Depressão	11,3	28,2	0,9
Doença neurológica	10,2	25,4	0,9
Doença cerebrovascular	10,2	25,4	0,9
Doenças dermatológicas	4,8	12,7	0
Diabetes	3,2	8,5	0
Doenças oftalmológicas	2,7	7	0
Obesidade	1,6	4,2	0
Rins policísticos	1,1	2,8	0
Doença de Berger	0	0	0

N= número.

TABELA 3. SINAIS E SINTOMAS NOS CASOS-ÍNDICES E FAMILIARES COM MUTAÇÕES DA DOENÇA DE FABRY.

Sinais e sintomas	Total N 186 (%)	Casos-índice N 71 (%)	Familiares N 115 (%)
Intolerância aos exercícios ou cansaço	8,1	18,3	1,7
Febre periódica	7	16,9	0,9
Intolerância ao calor ou frio	11,3	28,2	0,9
Sensação de queimação nas mãos e pés	9,7	23,9	0,9
Dor espalhando pelo corpo	10,8	26,8	0,9
Parestesia nas mãos e pés	9,1	22,5	0,9
Sudorese reduzida ou ausente	16,7	42,3	0,9
Dor abdominal após as refeições	9,7	23,9	0,9
Perda da audição	9,1	23,9	0
Diarréia após refeições	0	0	0
Córnea verticilata	2,7	7	0
Angioceratomas	4,8	12,7	0

N= número.

vascular cerebral, hipertrofia do ventrículo esquerdo e surdez como as condições mais comuns observadas²¹.

Nosso estudo mostra percentuais semelhantes aos estudos europeus e asiáticos para hipertensão arterial sistêmica, história de doença cardíaca e

acidente vascular cerebral, diferindo em relação ao diabetes, comprometimento renal, arritmia cardíaca e hipertrofia cardiomiopática^{14-16,18}. Comparado ao estudo brasileiro de Silva (2016), os percentuais de hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão arterial

sistêmica foram semelhantes, diferindo apenas na nefropatia de Fabry²⁰.

Observamos baixa prevalência de sinais e sintomas, sendo os mais comuns intolerância ao exercício físico e cansaço, em 1,7%, seguidos de febre periódica, intolerância ao calor ou ao frio, dor difusa, sensação de queimadura ou dormência nas mãos e pés, sudorese reduzida ou ausente, bem como dor abdominal após as refeições, em 0,9% dos indivíduos, o que destaca a importância do diagnóstico precoce, permitindo o reconhecimento de casos de DF antes de acentuado distúrbio sistêmico devido ao acúmulo mais grave de Gb^{37,21}.

Anteriormente, um estudo latino-americano encontrou angioceratomas, hipoidrose ou anidrose, regulação da temperatura prejudicada com intolerância ao frio e calor, acroparestesias, córnea verticilata, diarreia ou constipação, dor abdominal, surdez, zumbido e fadiga em pacientes e familiares, mas não houve análise dos grupos separadamente²¹. Okur et al., em 2013, descreveram dois casos de DF em pacientes em diálise: no caso 1, a neta do paciente apresentou córnea verticilata e, no caso 2, um parente apresentou proteinúria, enquanto outro apresentou acroparestesia e córnea verticilata¹³. Um estudo turco identificou em uma triagem familiar oito familiares de um paciente com DF, e descreveu múltiplos sintomas em 75% deles¹⁵. Outro estudo turco descreveu a perda auditiva, a intolerância ao calor e ao frio, e os distúrbios da sudorese como os distúrbios mais comumente observados nos pacientes; no entanto, apesar de ter encontrado três casos de DF entre parentes, não havia descrição das manifestações clínicas¹⁷. Finalmente, na Ásia, as características mais descritas nos pacientes com DF foram: sudorese (73,5%), turvação da córnea (73,0%) e acroparestesia (72,2%); embora dez membros da família apresentassem mutações na DF, não havia descrição de seus sinais e sintomas¹⁸.

No estudo brasileiro acima mencionado, a maioria dos casos apresentou características clássicas da DF: córnea verticilata, hipoidrose, acroparestesia, angioceratoma, linfedema, artralgia, dores generalizadas e fadiga, semelhantes aos nossos achados, enquanto seus parentes eram principalmente oligossintomáticos; portanto, claramente se beneficiariam do diagnóstico e tratamento precoces²⁰. Em nosso estudo, a maioria dos familiares era oligossintomática e 73,9% dos familiares foram diagnosticados com mutações da DF antes dos 44 anos de idade, da mesma forma que

outros estudos em que os testes genéticos permitiram o reconhecimento precoce da doença^{15,20,21}.

Entre os familiares de pacientes com mutação da DF, encontramos uma proporção de 66,1% de mulheres diagnosticadas com mutações da DF, o que é muito diferente do que foi mostrado anteriormente na literatura, uma vez que as mulheres raramente tinham sido rastreadas para a DF^{15,17,21}. A maioria dos estudos relata uma maior prevalência de DF nos homens, provavelmente devido à maior triagem nos homens; em nossa opinião, as mulheres também devem ser triadas^{9-12,19}. De fato, como nos homens, as mulheres podem desenvolver formas clássicas de DF e, como demonstrado em um estudo latino-americano anterior, as mulheres heterozigotas podem mostrar vários graus de gravidade da doença²¹.

A principal limitação do estudo foi que não possuímos a árvore genealógica dos pacientes, inerente ao desenho do estudo. Outra limitação foi que os níveis de alfa galactosidase não estavam disponíveis neste banco de dados. Essas limitações não invalidam nosso estudo.

O rastreamento da DF em homens consiste na dosagem de α -Gal-A, muito mais barata que o teste genético necessário para o diagnóstico da DF em mulheres^{8,22}. O rastreamento da DF é de grande importância, uma vez que a expectativa de vida pode diminuir em aproximadamente 20 anos em pacientes com DF, com redução acentuada da sobrevida em homens com mais de 35 anos, enquanto manifestações clínicas tendem a ocorrer mais tarde em mulheres, com uma perda da expectativa de vida estimada em 15 anos^{6,8}.

CONCLUSÃO

Encontramos uma prevalência de mutações de DF em 9,47% dos familiares de pacientes com DRC diagnosticados com mutações de DF; 66,1% dos quais eram mulheres. Nossos resultados sugerem que a triagem relativa de mutações de DF, tanto em homens quanto em mulheres, é necessária, não apenas devido à alta prevalência de mutações de DF encontrada neste estudo, mas também porque a DF pode ser oligossintomática por muitos anos, significando que o diagnóstico precoce pode favorecer o sucesso do tratamento e prevenir complicações graves da deposição multissistêmica de Gb3. As mulheres, apesar de relativamente protegidas pela presença de dois cromossomos X, são suscetíveis à DF, e a triagem

dessa doença tem sido frequentemente negligenciada nas mulheres, possivelmente devido aos custos mais altos do sequenciamento genético, quando comparados à dosagem enzimática para diagnosticar DF em homens.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos todos os pacientes por concordarem em fazer parte desse estudo sem qualquer remuneração. O estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos e foi aprovada sob o número 18029513.0.0000.5244.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Luciana Senra de Souza Sodré, Luciane Senra de Souza Braga revisão bibliográfica, escrita e revisão do artigo. Marcelo Paula Coutinho, Rosália Maria Nunes Henriques Huaira, Fernando Antônio Basile Colugnati análise estatística. Moises Carminatti revisão e tradução. Natália Maria da Silva Fernandes revisão, execução e submissão do artigo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm conflito de interesse relacionado à publicação desse manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Desnick RJ, Joannou YA, Eng CM. Galactosidase-A deficiency: Fabry disease: nature of the accumulated glycosphingolipids. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3742-3.
- Pastores GM, Lien YH. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(Suppl 2):S130-S3.
- Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Fabry disease. *An Bras Dermatol.* 2009;84:367-76.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
- Möhrenschlager M, Henkel V, Ring J. Fabry disease: more than angiokeratomas. *Arch Dermatol.* 2004;140:1526-8.
- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet.* 2008 Oct;372(9647):1427-35.
- Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry registry. *Pediatr Res.* 2008 Nov;64(5):550-5.
- Terry 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.* 2012 Mar;28(3):505-17.
- 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, Brazil. *J Bras Nefrol.* 2007;29(4):235-9.
- Vale NFD, Silva ADBR, 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.
- 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;30:825-30.
- Sodré LSS, Huaira RMNH, Bastos MG, Colugnati FAB, Coutinho M, Fernandes NMS. Screening for Fabry disease in kidney disease: a cross-sectional study in males and females. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42:1258-65.
- 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 Sep;527(1):42-7.
- Herrera J, Miranda CS. Prevalence of Fabry's disease within hemodialysis patients in Spain. *Clin Nephrol.* 2014;81(2):112-20.
- Turkmen K, Guclu A, Sahin G, Kocyigit I, Demirtas L, Erdur FM, et al. The prevalence of Fabry disease in patients with chronic kidney disease in Turkey: the TURKFAB study. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):1016-24.
- Bolasco P, Sitzia I, Murtas S. Fabry disease in Southern Sardinia: epidemiological results from screening in an extensive area. *Giornale Italiano di Nefrologia: Organo Ufficiale Della Societa Italiana di Nefrologia.* 2017 Jul;34(4):83-102.
- Yeniçerioglu Y, Akdam H, Dursun B, Alp A, Eyiler FS, Akin D, et al. Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. *Ren Fail.* 2017;39(1):104-11.
- Choi JH, Lee BH, Heo SH, Kim GH, Kim YM, Kim DS, et al. Clinical characteristics and mutation spectrum of GLA in Korean patients with Fabry disease by a nationwide survey: underdiagnosis of late-onset phenotype. *Medicine.* 2017 Jul;96(29):e7387.
- Kleinert J, Kotanko P, Spada M, Pagliardini S, Paschke E, Paul K, et al. Anderson-Fabry disease: a case finding study among male kidney transplant recipients in Austria. *Transplant International.* 2009 Feb;22(3):287-92.
- Silva CAB, Barreto FC, 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(4):221-30.
- Gutiérrez-Amavizca BE, Orozco-Castellanos R, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, Figuera LE. Pedigree analysis of Mexican families with Fabry disease as a powerful tool for identification of heterozygous females. *Genet Mol Res.* 2014 Aug;13(3):6752-8.
- Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR, ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med.* 2011 May;13(5):457-84.