



# La enfermedad de Fabry

R. Torra y J. Ballarín

Enfermedades Renales Hereditarias. Fundació Puigvert. Barcelona.

## INTRODUCCION

En 1898, dos dermatólogos Johan Fabry en Alemania y William Anderson en Gran Bretaña, publicaron de forma independiente un artículo sobre la patología conocida actualmente como enfermedad de Fabry<sup>1,2</sup>. Durante los siguientes 100 años se han hecho grandes progresos en el conocimiento de la enfermedad. En 1947 se sugirió por primera vez que se trataba de una enfermedad por «acúmulo» porque en todos los órganos afectados se encontraban vacuolas anómalas<sup>3</sup>. En 1963 el material acumulado en esas vacuolas fue identificado como glicoesfingolípidos de los cuales el predominante es globotriaosilceramida (GB-3 o GL-3)<sup>4</sup>. Poco después se identificó la causa de la enfermedad como un déficit de la enzima responsable del catabolismo de GB-3: la  $\alpha$ -galactosidasa ( $\alpha$ -GAL)<sup>5</sup>. Este descubrimiento permitió realizar desde entonces el diagnóstico de la enfermedad mediante la determinación de los niveles de  $\alpha$ -GAL.

En 1989 fue identificado y secuenciado el gen que codifica para la  $\alpha$ -GAL<sup>6</sup> localizado en el brazo largo del cromosoma X. Se trata de un gen de 12 Kb que contiene 7 exones con un tamaño inferior a 300 pb cada uno y codifica para un precursor proteico de 429 aminoácidos (fig. 1)<sup>7</sup>. Se han identificado más de 200 mutaciones (Human Gene Mutation database, <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>) en dicho gen pero no existe una mutación más frecuente ni una región especialmente rica en mutaciones.

La enfermedad de Fabry es en realidad un complejo síndrome con afectación de múltiples órganos de la economía: riñones, corazón, aparato gastrointestinal, ojos, piel, sistema nervioso central y periférico. Los síntomas de la enfermedad de Fabry se inician típicamente en la infancia en forma de acroparestesias. Además los pacientes presentan desde jóvenes unas lesiones papulares purpúricas diseminadas especialmente localizadas en tronco, así como una

diaforesis disminuida. Presentan también una lesión corneal típica. La enfermedad progresa lentamente y los síntomas renales, cardíacos y neurológicos suelen aparecer entre los 35 y 40 años. En realidad muchos pacientes no son diagnosticados hasta que aparece sintomatología renal o cardíaca. Incluso puede ocurrir que la ausencia de angioqueratomas dificulte el diagnóstico de la enfermedad y los pacientes entren en insuficiencia renal terminal sin haber sido diagnosticados de enfermedad de Fabry.

La incidencia de la enfermedad de Fabry no se conoce de forma exacta pero oscila entre un varón afecto de cada 40.000-100.000, sin diferencia entre razas<sup>8</sup>. Probablemente la incidencia sea superior pues parece que hay formas incompletas de la enfermedad, que afectan preferentemente un órgano con falta de los síntomas más característicos, lo cual hace difícil el diagnóstico.

## HERENCIA

La enfermedad de Fabry se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X, de manera que las mujeres son portadoras y los varones padecen la enfermedad. Los hijos varones de una mujer portadora tienen el 50% de probabilidades de padecer la enfermedad y las hijas tienen un 50% de probabilidades

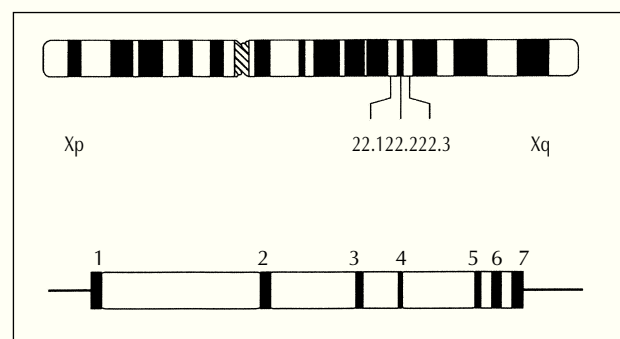


Fig. 1.—En la parte superior de la figura se puede apreciar la localización en el cromosoma X del gen de la  $\alpha$ -galactosidasa. En la parte inferior se representa un esquema del gen de la  $\alpha$ -galactosidasa. En negro destacan los exones y en blanco los intrones.

**Correspondencia:** Dra. Roser Torra  
Enfermedades Renales Hereditarias  
Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert  
Cartagena, 340-350  
08025 Barcelona  
E-mail: rtorra@fundacio-puigvert.es

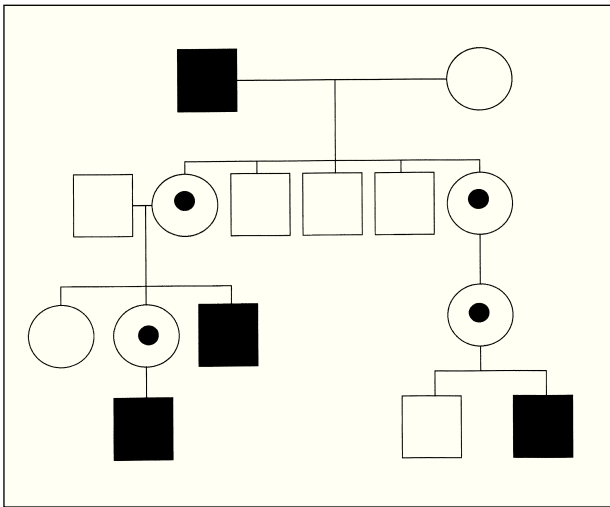


Fig. 2.—Herencia recesiva ligada al sexo. No existe transmisión varón-varón. Los varones afectados (en negro) tienen hijas portadoras (con un punto negro en el centro) y las mujeres portadoras pueden tener hijos sanos, afectados o hijas sanas o portadoras.

de ser portadoras. Un varón afecto nunca tendrá hijos afectados y todas sus hijas serán portadoras (fig. 2). Las mujeres portadoras suelen tener pocos síntomas atribuibles a la enfermedad pero en ocasiones pueden presentar una forma florida. Esto es debido a la inactivación no aleatoria del cromosoma X. Las mujeres tienen en todas sus células uno de los dos cromosomas X inactivados y esto, en principio ocurre de forma aleatoria, de manera que el 50% de las células deberían tener inactivado el cromosoma X paterno y el otro 50% el materno<sup>9</sup>. Por motivos no bien conocidos, esto, en ocasiones, no es así y hay una inactivación preferencial de uno de los dos cromosomas. Así pues, si el cromosoma preferentemente inactivado es el que no lleva el gen con la mutación, la mujer tendrá en la mayoría de sus células el gen mutado en el cromosoma X activo y por lo tanto presentará clínica atribuible a la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

Para la realización del diagnóstico de la enfermedad de Fabry es esencial la sospecha clínica inicial. La presencia de antecedentes familiares es de gran ayuda pero en muchas ocasiones no son evidentes. En la infancia y juventud la enfermedad de Fabry se puede confundir con fiebre reumática, eritromelalgia, síndrome de Raynaud, lupus, esclerosis múltiple, artritis juvenil...

El diagnóstico clínico de la enfermedad debe incluir: analítica general en sangre y orina, RX de tórax, ECG, ecocardiograma, electromiograma, estu-

dio oftalmológico con lámpara de hendidura y audiometría.

El diagnóstico bioquímico de la enfermedad se realiza mediante la determinación de niveles de  $\alpha$ -galactosidasa en leucocitos o plasma, mientras que el diagnóstico molecular de la enfermedad se realiza identificando la mutación en el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa. El diagnóstico molecular nos permite designar la mutación responsable de la enfermedad en cada individuo y confirmar con ello el diagnóstico de enfermedad de Fabry, por otra parte puede permitir correlacionar el genotipo con el fenotipo. Con el registro de los casos descritos es posible que en un futuro próximo se pueda realizar una predicción de la gravedad y fenotipo para cada caso así como el diseño de una terapéutica personalizada según criterios genéticos. En los familiares directos de los pacientes de Fabry es conveniente realizar el diagnóstico genético para detectar el origen de la mutación en la familia y para detectar las posibles portadoras que no presentan clínica. En el caso de que los padres no tengan la mutación y no exista una falsa paternidad, se considera que se ha generado una mutación de novo en el paciente y que éste es el único origen de una posible futura transmisión. En la actualidad es factible la realización de diagnóstico prenatal tanto a nivel bioquímico como molecular. Se puede practicar una biopsia de vellosidades coriales en las semanas 9-11 de embarazo y determinar tanto los niveles de  $\alpha$ -galactosidasa como la mutación (si ésta es previamente conocida).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

### Dolor

Suele aparecer en la infancia y se caracteriza por iniciarse en las partes acras e irradiarse de forma centrípeta, pudiendo durar desde minutos a semanas. Frecuentemente las crisis de dolor son desencadenadas por el ejercicio, fiebre, fatiga, estrés o cambios de condiciones atmosféricas. Además del dolor muchos pacientes experimentan acroparestesias intermitentes, descritas como una sensación de quemazón en manos y pies. A diferencia de las crisis de dolor que suelen desaparecer en la edad adulta, las acroparestesias persisten.

### Angioqueratomas

Los angioqueratomas constituyen el rasgo clínico más característico de la enfermedad y están presentes en prácticamente todos los varones. Se trata de

angiectasias cuyo color oscila de azulado a rojo y que se localizan preferentemente en nalgas, cintura, ombligo y caderas. Pueden ser planos o sobreelevados. No suelen aparecer hasta la adolescencia o juventud.

### Hipohidrosis

La hipohidrosis o anhidrosis suele aparecer en la infancia o adolescencia y se atribuye a un daño selectivo de los nervios periféricos<sup>10</sup> o al depósito de GB-3 en los capilares que rodean las glándulas sudoríparas<sup>11</sup>. La imposibilidad de sudar da lugar a una intolerancia al calor, al frío y al ejercicio. En un 50% de los casos también hay una reducción de la producción de lágrimas y saliva<sup>12</sup>.

### Alteraciones oculares

La lesión ocular más típica de la enfermedad de Fabry es la «córnea verticilata». Consiste en unas opacidades radiadas a nivel de la córnea que sólo se ven a través de la lámpara de hendidura<sup>13</sup>. Otro tipo de lesiones que se encuentran en estos pacientes son tortuosidades de los vasos retinianos. En ninguno de los dos casos se ve comprometida la visión.

### Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones digestivas de la enfermedad son debidas al depósito de GB-3 en los vasos mesentéricos y en los ganglios autonómicos<sup>14</sup>. Los síntomas son diarrea episódica, distensión postprandial, dolor abdominal, saciedad precoz, náuseas y vómitos. Sheth y cols., describen la existencia de sintomatología gastrointestinal en un 62% de los hemigotos y en un 29% de mujeres portadoras<sup>14</sup>.

### Manifestaciones cardíacas

Las manifestaciones cardíacas de la enfermedad son variables, pero al igual que ocurre en la mayoría de síntomas, aumentan con la edad. La afectación cardíaca más frecuente es la miocardiopatía hipertrófica, seguida por la afectación valvular (especialmente insuficiencia mitral), cardiopatía isquémica y arritmias<sup>15-17</sup>. Se ha descrito una variante cardíaca de la enfermedad de Fabry<sup>18,19</sup>. Los pacientes que presentan esta variante tienen muy escasa sintomatología sistémica siendo la afectación predominante la cardíaca. Se ha estimado una prevalencia de enfermedad de Fabry del

3% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, aumentando esta prevalencia al 6,3% si se consideran sólo los pacientes diagnosticados por encima de los 40 años<sup>20</sup>. Estos estudios sugieren que la enfermedad de Fabry es mucho más común de lo que se ha pensado tradicionalmente y que debe ser un diagnóstico a tener en cuenta en casos de miocardiopatía hipertrófica de origen incierto.

### Manifestaciones neurológicas

Los pacientes con enfermedad de Fabry son más vulnerables a los accidentes vasculares cerebrales por trombosis de pequeñas arterias engrosadas por el acúmulo vascular de GB-3<sup>21</sup>. La formación de trombos se ve potenciada por la adhesión de neutrófilos y monocitos a la pared endotelial<sup>22</sup>. La afectación neurológica se puede manifestar como: accidentes vasculares cerebrales, accidentes isquémicos transitorios, hemiparesia, vértigo, diplopía, disartria, cefalea, hemiataxia o demencia.

Los pacientes con enfermedad de Fabry pueden presentar un cierto grado de hipoacusia neurosensorial<sup>23</sup>.

### Manifestaciones pulmonares

Las manifestaciones pulmonares no suelen ser muy llamativas en la enfermedad de Fabry. Son consecuencia del estrechamiento de la vía aérea por el depósito de glicosíngolípidos. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica aparece en fases avanzadas<sup>24</sup>.

### Manifestaciones renales

El depósito de GB-3 se inicia en el glomérulo (fig. 3), traduciendo en una primera fase en una fusión de los podocitos y una leve proteinuria ocasionalmente con microhematuria. La afectación tubular suele ser posterior a la glomerular pero clínicamente el defecto de concentración renal suele aparecer antes que la proteinuria. A medida que evoluciona la enfermedad aparece una insuficiencia renal progresiva y se suele alcanzar la insuficiencia renal terminal entre los 30 y los 50 años aunque no es excepcional que ocurra antes.

También se pueden observar depósitos en células epiteliales del asa de Henle y túbulo distal. Aunque no es habitual, puede haber depósito de GB-3 en el túbulo proximal dando lugar a aminoaciduria, glucosuria y acidosis tubular renal como en el Síndrome de Fanconi.

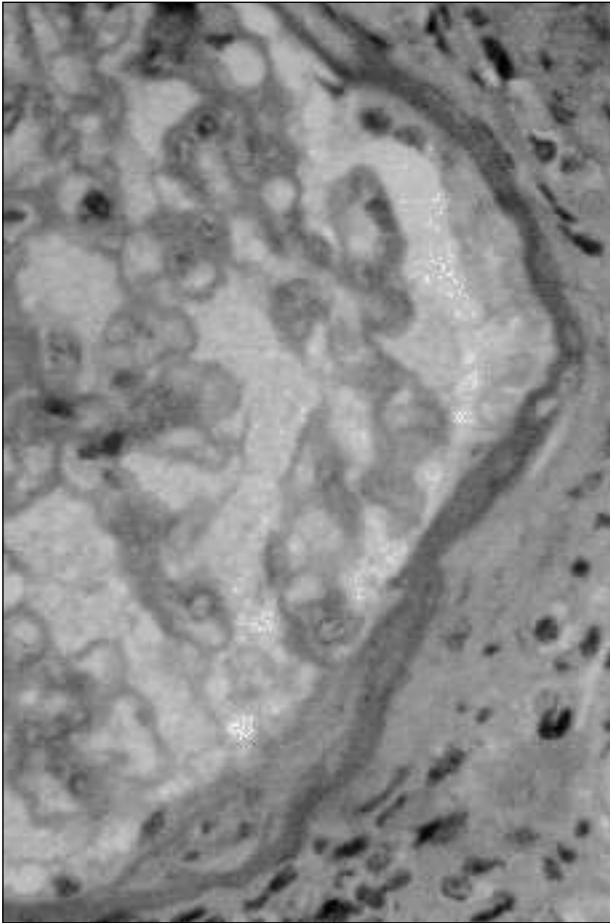


Fig. 3.—Microscopía óptica: Tinción de hematoxilina-eosina. En esta imagen se pueden observar las células espumosas en el glomérulo.

Según Alroy y cols., el mecanismo de daño renal, específicamente de glomeruloesclerosis es debido a cambios isquémicos de la microvasculatura renal, lesión en los podocitos por acúmulo de GB-3 e hiperfiltración por el daño glomérulointersticial existente<sup>25</sup>.

Los depósitos de GB-3 se aprecian en la biopsia renal (en parafina) como células vacuoladas mediante las tinciones habituales de hematoxilina eosina o PAS. El material acumulado en los lisosomas se puede observar mediante la tinción «Luxol fast blue» que permite identificar lípidos<sup>26</sup>. En tejido criopreservado se pueden ver los depósitos con múltiples tinciones (PAS; Luxol fast blue, Oil red, negro Sudán...). La microscopía electrónica muestra lisosomas aumentados de tamaño por el depósito de GB-3 que son los llamados cuerpos mieloides o cebra por su aspecto laminado.

En fases avanzadas hay una substitución de las células glomerulares y tubulares por GB-3 así como esclerosis glomerular y depósito de GB-3 en el intersticio lo cual condiciona una atrofia tubular progresiva y fibrosis intersticial. Hay que tener en cuenta que la afectación renal no es uniforme y pueden haber glomérulos y áreas intersticiales preservadas. Existe una clara progresión de los depósitos de GB-3 a nivel renal y esta progresión de la expresión anatomopatológica de la enfermedad se correlaciona con una progresiva disfunción renal.

Según los estudios del NIH solo un 30% de pacientes con enfermedad de Fabry desarrollan HTA a lo largo de la evolución de la enfermedad<sup>27</sup>.

La presencia de GB-3 en el riñón puede ser medida indirectamente mediante el sedimento urinario. Se han descrito niveles elevados de GB-3 en el sedimento de orina en pacientes con enfermedad de Fabry. Chatterjee y cols., sugieren que la fuente de GB-3 son los túbulos renales. Mediante microscopía óptica, demostraron que el 75% de las células existentes en el sedimento de orina de estos pacientes son células epiteliales tubulares<sup>28</sup>. Mediante microscopía electrónica se pueden apreciar los típicos cuerpos de inclusión laminares, y mediante inmunohistoquímica se demostró que dichas inclusiones son en realidad globotriaosilceramida.

Según los registros de la EDTA cada año inician tratamiento renal substitutivo en Europa, entre 4 y 13 pacientes afectados por la enfermedad de Fabry<sup>29</sup>. La edad media del inicio del TRS es de 42 años<sup>27</sup>. Cabe destacar que un 12% de los pacientes con Fabry en TRS son mujeres<sup>27</sup>. La supervivencia de estos pacientes es significativamente inferior a los que tienen otras nefropatías primarias (41% a los 5 años *versus* 68%). Las complicaciones cardiovasculares (48%) y la caquexia (17%) son las principales causas de muerte<sup>29</sup>. Un tercio de los pacientes presentan al inicio del tratamiento renal substitutivo una comorbilidad importante, en forma de insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o accidentes vasculares cerebrales.

El trasplante renal no mejora los niveles de  $\alpha$  galactosidasa A pero suele mejorar las crisis de dolor en la mayoría de pacientes<sup>30</sup>. La supervivencia del injerto no muestra diferencias significativas al compararla con pacientes con nefropatías primarias estándar pero la supervivencia del paciente es ligeramente menor debido a la comorbilidad antes mencionada, aunque es superior a los pacientes en hemodiálisis<sup>29</sup>. La enfermedad no recidiva en el riñón trasplantado. Aunque se han visto inclusiones en el endotelio vascular esto parece ser debido a la colonización de la vasculatura del injerto por células del receptor<sup>31</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Fabry tiene como objetivo la disminución o abolición de acúmulo de GB-3. Dicha acción debería frenar y/o revertir la afectación sistémica de la enfermedad. La disminución de niveles de GB-3 se puede conseguir mediante la administración de  $\alpha$ -galactosidasa ya sea de forma exógena (administración endovenosa del enzima) o endógena (administración del gen  $\alpha$ -gal funcionante). De estas posibilidades sólo el tratamiento mediante replazamiento enzimático está disponible. Actualmente existen dos tratamientos de replazamiento enzimático con  $\alpha$ -galactosidasa: FABRAZYME®, (algasidasa beta, GENZYME) y REPLA-GAL®, (algasidasa alfa, TKT). Ambos tratamientos se administran cada 15 días, por vía endovenosa, de por vida. Diversos estudios han demostrado la efectividad de ambos tratamientos, pero no es aun bien conocida la reversibilidad de la afectación renal<sup>32-39</sup>. Especialmente está por ver si existe y cual es, el punto sin retorno de insuficiencia renal. Es decir a partir de que grado de insuficiencia renal el tratamiento no revierte el daño renal.

La aparición de un tratamiento efectivo para la enfermedad de Fabry es altamente estimulante y gratificante para la comunidad científica y abre las puertas al tratamiento de otras enfermedades renales hereditarias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fabry J: Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis. *Arch Dermatol Syphilis* 43, 187-200, 1898. Ref Type: Generic.
- Anderson WA: A case of angioqueratoma. *Br J Dermatol* 10, 113-117, 1898. Ref Type: Generic.
- Pompen AWM, Ruiters M, Wyers HJG: Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports [Abstract]. *Acta Med Scand* 1128: 234-255, 1947.
- Sweeley CC KB: Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid [Abstract]. *J Biol Chem* 238: 3148-3150, 1963.
- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L: Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Eng J Med* 296, 1163-1167, 1967. Ref Type: Magazine Article.
- Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ: The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease. *Trans Assoc Am Physicians* 102: 30-43, 1989.
- Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ: Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 4859-4863, 1986.
- Desnick RJ, Wasserstein MP, Banikazemi M: Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy. *Contrib Nephrol* 174-192, 2001.
- Lyon MF: Gene action in the X-chromosome of the mouse [Abstract]. *Nature* 190: 372-373, 2002.
- Ohnishi A, Dyck PJ: Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency). *Arch Neurol* 31, 120-126, 1974. Ref Type: Magazine Article.
- Lao LM, Kumakiri M, Mima H, Kuwahara H, Ishida H, Ishiguro K, Fujita T, Ueda K: The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci* 18: 109-117, 1998.
- Cable WJL, Kolodny EH, Adams RD: Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 32, 498-502, 1982. Ref Type: Magazine Article.
- Iester M, Sodi A, Occella C, Vittone P: Ocular findings in Fabry's disease. *Contrib Nephrol* 260-262, 2001.
- Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE: Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol* 76 (3): 246-251, 1981. Ref Type: Magazine Article.
- Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J, Elleder M, Aschermann M: Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 24 (Supl. 2): 75-83, 2001.
- Kramer W, Thormann J, Mueller K, Frenzel H: Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. *Int J Cardiol* 7: 72-75, 1985.
- Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, Hofschire PJ, Moller JH: Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation* 54: 818-825, 1976.
- Germain DP: A new phenotype of Fabry disease with intermediate severity between the classical form and the cardiac variant. *Contrib Nephrol* 234-240, 2001.
- Chimenti C, Ricci R, Pieroni M, Natale L, Russo MA, Frustaci A: Cardiac variant of Fabry's disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiologia* 44: 469-473, 1999.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM: Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 105: 1407-1411, 2002.
- Grewal RP: Stroke in Fabry's disease. *J Neurol* 241, 153-156, 1994. Ref Type: Magazine Article.
- DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, Brown E, Boutière B, Altarescu G, McCarron R, Schiffmann R: Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients [Abstract]. *Ann Neurol* 47: 229-233, 2000.
- Schachner PA, Shea DA, Paparella MM, Yoon TH: Otolitic histopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 359-363, 1989.
- Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmerman MI, Schilero G, Eng CM, Desnick RJ: Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1004-1010, 1997.
- Alroy J, Sabnis S, Kopp JB: Renal pathology in fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): S134-S138, 2002.
- Bethune JE, Landrigan PL, Chipman CD: Angiokeratoma corporis diffusum universalis in two brothers. *N Eng J Med* 264, 1280-1285, 1961. Ref Type: Magazine Article.
- Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT: Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 61: 249-255, 2002.
- Chatterjee S, Gupta P, Pyeritz RE, Kwiterovich PO, Jr.: Immunohistochemical localization of glycosphingolipid in urinary renal tubular cells in Fabry's disease. *Am J Clin Pathol* 82: 24-28, 1984.
- Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, Piccoli G, Dos Santos JP, Tognoni G, Vanrenterghem Y, Valderrábano F: Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 7):4-20, 1996.

30. Berty RM, Adler S, Basu A, Glew RH: Effect of acid-base changes on urinary hydrolases in Fabry's disease after renal transplantation. *J Lab Clin Med* 115, 696-703. 1990. Ref Type: Magazine Article.
31. McMahon J, Tubbs DO, Gephardt G, Steinmuller D: Pseudoreoccurrence of fabry's disease in renal allograft [Abstract]. *Lab Invest* 54: 42A, 1986.
32. Pastores GM, Thadhani R: Enzyme-replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet* 358: 601-603, 2001.
33. Desnick RJ, Banikazemi M, Wasserstein M: Enzyme replacement therapy for Fabry disease, an inherited nephropathy. *Clin Nephrol* 57: 1-8, 2002.
34. Brady RO, Murray GJ, Moore DF, Schiffmann R: Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 24 (Supl. 2): 18-24, 2001.
35. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A —replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345: 9-16, 2001.
36. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO: Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2743-2749, 2001.
37. Desnick RJ: Enzyme replacement and beyond. *J Inherit Metab Dis* 24: 251-265, 2001.
38. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, Gass A, Winston J, Dikman S, Fallon JT, Brodie S, Stacy CB, Mehta D, Parsons R, Norton K, O'Callaghan M, Desnick RJ: A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 68: 711-722, 2001.
39. Brady RO, Pentchev PG, Gal AG: Investigations in enzyme replacement therapy in lipid storage diseases. *Fed Proc* 34: 1310-1315, 1975.