

Prevalência de doença de Fabry entre pacientes em diálise: revisão sistemática

Prevalence of Fabry disease among dialysis patients: systematic review

Cassiano Augusto Braga Silva¹, Livia Queiroz Leão Souto², Lianna Gabriela Gonçalves Dantas³, José Andrade Moura Júnior³, Constança Margarida Sampaio Cruz^{1,4}

Recebido de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A doença de Fabry (DF) é uma doença genética, rara, caracterizada pela ausência ou diminuição da atividade da enzima Alfa galactosidase A (α -GAL), que acarreta a deposição lisossomal de algumas moléculas, sendo a principal delas a globotriaosilceramida (GL-3). Esse acúmulo progressivo pode levar a doença renal crônica terminal (DRCt), com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Devido à disponibilidade do tratamento de reposição enzimática desde 2001, que visa impedir a progressão da doença, e frente ao grande número de pacientes que iniciam TRS sem etiologia definida da doença renal crônica terminal, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura em busca de artigos relacionados à prevalência da Doença de Fabry entre a população em diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal). **CONTEÚDO:** Revisão sistemática da literatura na base de dados Medline até Março de 2014, sem data inicial determinada, seguindo critérios estabelecidos. Foram selecionados 22 artigos. Nestes trabalhos, foram avaliados no total 28.960 pacientes (18.958 homens e 10.002 mulheres), e a prevalência de portadores da Doença de Fabry nas populações em diálise estudadas variou de 0 a 1,16%. **CONCLUSÕES:** A presente revisão atestou pela necessidade de inclusão da pesquisa da Doença de Fabry entre os portadores de doença renal crônica terminal, devido à possibilidade real de tratamento, que visa diminuir o acometimento de outros órgãos pelo acúmulo de GL-3, propiciando também o rastreamento familiar em busca do diagnóstico precoce.

Descritores: Doença de Fabry/epidemiologia; Nefropatias/epidemiologia; Programas de rastreamento; Diálise

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Fabry disease (FD) is a genetic and rare disorder characterized by absent or decreased activity of the enzyme alpha galactosidase A (α -GAL), which carries the lysosomal deposition of various molecules, the main one being the globotriaosylceramide (GL-3). This progressive buildup can lead to chronic renal disease (ESRD) requiring renal replacement therapy (RRT). Due to the availability of enzyme replacement therapy since 2001, aimed at preventing the progression of the disease, and with the large number of patients starting renal replacement therapy unknown etiology of ESRD, the study objective was to systematically review the literature for articles related to the prevalence of Fabry disease among the population on dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis). **CONTENTS:** Systematic review of the literature on the Medline database until March 2014, no specific start date, following established criteria. 22 articles were selected. In these works, were evaluated in total 28,960 patients (18,958 men and 10,002 women), and the prevalence of patients with FD on dialysis in the populations studied ranged from 0 to 1.16%. **CONCLUSIONS:** This review attested by the need to include the research of Fabry disease among patients with chronic renal disease, due to the possibility of treatment, which aims to reduce the involvement of other organs by the accumulation of GL-3, also providing family screening in search of early diagnosis.

Keywords: Fabry disease/epidemiology; Kidney diseases/epidemiology; Mass screening; Dialysis

INTRODUÇÃO

A doença de Fabry (DF) é uma doença hereditária com um padrão de herança recessivo ligado ao cromossomo X, sendo secundária a mutações no gene da enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). O resultado fenotípico se reflete na incapacidade total ou parcial de catabolizar lipídeos, principalmente globotriaosilceramida (GL-3), ocasionando o acúmulo progressivo desses lipídeos nos lisossomos em diferentes tecidos, notadamente no endotélio vascular, o que leva a complicações renais, cardíacas e cerebrovasculares⁽¹⁻³⁾.

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.
2. Clínica Senhor do Bonfim, Feira de Santana, BA, Brasil.
3. Clínica Senhor do Bonfim, Salvador, BA, Brasil.
4. Coordenação de Pesquisa Multidisciplinar do Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, BA, Brasil.

Data de submissão: 12/05/2014 – Data de aceite: 29/05/2014
Conflito de interesse: Não há.

Endereço para correspondência:

Constança Margarida Sampaio Cruz
Avenida Dom João VI, 275 – Brotas
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências
CEP: 40290-000 – Salvador, Bahia, Brasil
Tel.: ??? – E-mail: ???

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Até o presente momento, já foram descritas mais de 700 mutações causadoras da DF ao redor do mundo, sendo conhecidas três apresentações mais características. Existe a forma clássica, com o surgimento de acroparestesias, angioqueratomas, hipohidrose/anidrose e crises de dor incapacitantes, que acometem os indivíduos desde a infância, e que culminam no desenvolvimento de lesões em órgãos alvo, podendo também ocasionar a morte precoce através de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e doença renal progressiva, com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) ou transplante renal⁽³⁻⁵⁾.

Bem relatadas também estão as variante cardíaca e variante renal da doença, que se apresentam sem o quadro clássico acima relatado, com acometimento mais característico do coração e dos rins, respectivamente. Os sinais e sintomas clínicos geralmente se manifestam mais tardiamente, sendo a etiologia do quadro menos presumível dada à enormidade de outros diagnósticos diferenciais, ressaltando aqui a importância dos programas de rastreamento.

A DF já foi descrita em diversas etnias, não ocorrendo diferenças significativas entre elas até o presente momento⁽¹⁾. A prevalência estimada da doença é de aproximadamente 1 em cada 40.000 indivíduos⁽⁶⁾. Entretanto, recentes estudos encontraram prevalência mais elevada. Em recém-nascidos foi de 1 caso em 3.100, e em meninos de 1 caso em 1250⁽⁷⁻⁸⁾.

O rastreamento geralmente é realizado de maneira sequencial, primeiramente com a análise da atividade enzimática com métodos de alta sensibilidade, e posteriormente com métodos confirmatórios, sendo o principal, a análise genética.

As populações estudadas geralmente são aquelas com maior risco para a DF. Pacientes jovens com quadro de doença cerebrovascular ou acometimento cardíaco com hipertrofia ventricular, e pacientes portadores de doença renal crônica terminal (DRCt).

OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática dos estudos de prevalência da DF entre a população em diálise, que foram publicados em literatura específica, dado ao crescente interesse pelo tema que decorre de recentes descobertas e da possibilidade real de tratamento através da terapia de reposição enzimática (TRE).

MÉTODOS

Revisão sistemática de trabalhos científicos que pesquisaram a prevalência da DF entre pacientes submetidos à TRS – diálise peritoneal (DP) ou hemodiálise (HD). A identificação dos artigos foi feita através de busca bibliográfica na base de dados Medline, de forma consecutiva até Março de 2014. A data inicial da pesquisa não foi estabelecida. Como estratégia utilizou-se as palavras chaves: doença de Fabry, prevalência, rastreamento, doença renal crônica terminal, diálise. Utilizada também a busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados. Como critérios de inclusão foram considerados artigos originais que foram publicados na língua inglesa. Estudos publicados nos demais idiomas foram excluídos. Artigos e tra-

balhos considerados relevantes, que traziam fundamentos importantes sobre a DF, também foram selecionados e utilizados para consulta.

RESULTADOS

A busca bibliográfica resultou em 23 artigos e, de acordo com o objetivo do estudo e critérios de inclusão, 22 artigos originais foram selecionados (tabela 1). O único artigo excluído foi publicado em lituano.

Deste total, 09 trabalhos foram realizados no Japão, país que agrega muitos especialistas no tema e que possui elevada prevalência de pacientes em TRS, com mais de 300 mil pacientes no final de 2011⁽⁹⁾.

Os estudos começaram a ser publicados principalmente a partir de 2003, o que se explica pela disponibilidade de tratamento nesta época.

Dos 22 artigos selecionados para esta revisão, 18 pesquisaram apenas pacientes em HD. Quatro estudos incluíram também pacientes em DP.

Todos os estudos incluíram os homens na pesquisa. 09 deles não incluíram mulheres, fato explicado pelas dificuldades de se encontrar mulheres em métodos de rastreamento devido à alta possibilidade das portadoras apresentarem atividade enzimática normal. Nas pacientes com suspeita clínica da DF é indicada diretamente a análise genética.

Em relação aos métodos de rastreamento inicial, em 11 dos estudos utilizou-se a pesquisa através do DBS (em inglês: *dried blood spot*), que consiste na análise do sangue do paciente que é gotejado diretamente em papéis específicos para avaliação da atividade enzimática. Em outros 08 estudos utilizou-se a atividade enzimática no plasma. Níveis plasmáticos de GL3 e a atividade enzimática em leucócitos foram também usados. Apenas um estudo não especificou o método de pesquisa inicial.

Quanto aos métodos confirmatórios utilizados após a pesquisa inicial, em 08 dos estudos utilizou-se apenas a análise genética, e em outros 08 dos estudos foi usada previamente à análise genética a dosagem da atividade enzimática em leucócitos, algo não muito frequente nos estudos mais recentes devido ao alto custo. Outros métodos confirmatórios utilizados foram: atividade enzimática no plasma isoladamente; ou atividade enzimática no plasma acrescida da dosagem enzimática em leucócitos; ou atividade enzimática em linfócitos acrescida da plasmática; ou a combinação das atividades enzimática no plasma e leucocitária acrescidas da dosagem de GL3 urinário com análise genética posterior. Apenas um estudo não especificou o método confirmatório que seria utilizado, visto que não foram achados suspeitos da doença no rastreamento inicial.

A prevalência encontrada de DF dentro dos estudos selecionados variou de 0 a 1,16%, sendo de 0 a 1,69% nos homens, e de 0 a 0,54% entre as mulheres. Foram estudados no total 28.960 pacientes (18.958 homens e 10.002 mulheres), chegando a uma prevalência geral de 0,19% (0,23% nos homens e de 0,11% entre as mulheres), levando-se em conta o achado de 45 homens e 12 mulheres como portadores da DF.

Tabela 1: Sumário dos resultados

Autor	Publicação	País	Ano	População	N	H	M	Screening	Método confirmatório	Achados positivos	Prevalência
Nakao et al. ⁽¹⁰⁾	Kidney International	Japão	2003	HD	514	514	0	AP	Lymphocyte GLA activity + AG	6 H	1,16%
Linthorst et al. ⁽¹¹⁾	Nephrology Dialysis Transplantation	Holanda	2003	HD + DP	508	508	0	AP	AG	1 H	0,19%
Kotanko et al. ⁽¹²⁾	Journal of the American Society of Nephrology	Austria	2004	HD	2480	1516	964	DBS	AL + AG	4 H	0,16% (0,26% H)
Tanaka et al. ⁽¹³⁾	Clinical Nephrology	Japão	2005	HD	696	401	295	AP	AL + AG	4 H e 1 M	0,71% (0,99% H / 0,33% M)
Ichinose et al. ⁽¹⁴⁾	Clinical and Experimental Nephrology	Japão	2005	HD	450	450	0	AP	AL + AG	1 H	0,22%
Bekri et al. ⁽¹⁵⁾	Nephron Clinical Practice	França	2005	HD	106	59	47	AL	AG	1 H	0,94% (1,69% H)
Merta et al. ⁽¹⁶⁾	Nephrology Dialysis Transplantation	República Tcheca	2007	HD	3370	1521	1849	DBS	AP + AL + GB 3 urinary + AG	5 H e 1 M	0,18% (0,33% H / 0,05% M)
Porsch et al. ⁽¹⁷⁾	Renal Failure	Brasil	2008	HD	558	558	0	DBS	AP	2 H	0,36%
Terryn et al. ⁽¹⁸⁾	Nephrology Dialysis Transplantation	Bélgica	2008	HD	922	180	742	DBS	AL + AG	1 H e 2 M	0,32% (0,55% H / 0,26% M)
Lv et al. ⁽¹⁹⁾	Clinical Genetics	China	2009	HD + DP	1662	876	786	DBS	AL + AG	2 H	0,12% (0,23% H)
Fujii et al. ⁽²⁰⁾	American Journal Of Nephrology	Japão	2009	HD	1024	625	399	DBS	AG	1 H e 2 M	0,29% (0,16% H / 0,50% M)
Kim et al. ⁽²¹⁾	The Korean Journal of Internal Medicine	Coréia	2010	HD	480	311	169	Níveis de GL3	AL + AG	-	0%
Gaspar et al. ⁽²²⁾	BMC Medical Genetics	Espanha	2010	HD	911	543	368	DBS	AG	4 H e 3 M	0,55% (0,55% H / 0,54% M)
Wallin et al. ⁽²³⁾	Clinical Nephrology	Inglaterra	2011	HD	155	155	0	DBS	AP + AL	-	0%
Kalkan Uçar et al. ⁽²⁴⁾	Therapeutic Apheresis and Dialysis	Turquia	2012	HD	808	808	0	AP	AG	2 H	0,24%
Doi et al. ⁽²⁵⁾	Journal of Human Genetics	Japão	2012	HD	1080	1080	0	AP	AL + AG	2 H	0,18%
Nishino et al. ⁽²⁶⁾	Renal Failure	Japão	2012	HD + DP	933	557	376	DBS	AG	1 H e 2 M	0,32% (0,17% H / 0,53% M)
Kikumoto et al. ⁽²⁷⁾	Clinical Nephrology	Japão	2012	HD	892	545	347	DBS	AG	1 H	0,11% (0,18% H)
Okur et al. ⁽²⁸⁾	Gene	Turquia	2013	HD	1136	615	521	DBS	AL + AG	2 H	0,17% (0,32% H)
Maruyama et al. ⁽²⁹⁾	CJASN	Japão	2013	HD + DP	1453	1453	0	AP	níveis de Lyso GL3 + AG	3 H	0,07%
Kabalan et al. ⁽³⁰⁾	Lebanese Medical Journal	Libano	2013	HD	275	275	0	AP	-	-	0%
Kusano et al. ⁽⁶⁾	Clinical and Experimental Nephrology	Japão	2013	HD	8547	5408	3139	Não especificada	AG	2 H e 1 M	0,04% (0,04% H / 0,03% M)

HD: hemodiálise; DP: diálise peritoneal; H: homem; M: mulher; AP: atividade enzimática no plasma; AL: atividade enzimática em leucócitos; DBS: dried blood spot; AG: análise genética.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática consistiu da análise de 22 trabalhos realizados ao redor do mundo, a partir da busca em literatura específica, sobre a prevalência da DF entre a população em TRS (HD ou DP).

Os estudos variaram em relação à população estudada (homens e/ou mulheres, HD e/ou DP), aos métodos de rastreamento e aos métodos confirmatórios. Alguns trabalhos excluíram os pacientes com DRC de etiologia presumida ou confirmada, algo não recomendado na literatura vigente, dado a possibilidade de sobreposição de diagnósticos, e também devido às etiologias definidas erroneamente, sem a correta documentação, como por exemplo, sem biópsia renal em casos específicos.

Segundo Kalkan Uçar et al., diferentes prevalências encontradas entre estudos podem estar relacionadas ao tamanho da população, ao grupo racial, étnico e demográfico, aos critérios de seleção, aos métodos de rastreamento, e também às formas variadas de apresentação da doença. Neste mesmo estudo, os autores evidenciaram que a atividade enzimática em pacientes em HD, mesmo sem diagnóstico de DF, foi mais baixa que na população em geral, trazendo a possibilidade de a uremia influenciar no resultado, algo não mencionado em outros artigos⁽²⁴⁾.

Kim et al., propuseram avaliar a eficácia da dosagem plasmática de GL3 como método de rastreamento. Em casos avançados da DF, os níveis de GL3 estão aumentados tanto na urina como no plasma. Status inflamatório e/ou nutricional e excreção limitada são outras causas do aumento de GL3, podendo os níveis estar falsamente elevados. Os autores concluíram que a dosagem de GL3 não pode ser usada em pacientes com DRCt⁽²¹⁾.

Fujii et al., sugerem que se deve prestar atenção a fatores como o tipo de amostra, método laboratorial e de análise de dados. O trabalho realizou o rastreamento inicial através de medidas repetidas da atividade enzimática no intuito de se diminuir a possibilidade de falsos negativos, algo também mencionado em outros artigos^(20,31).

O método de DBS atualmente é considerado o mais adequado para a pesquisa da DF, por ser simples, de fácil coleta e por ser de baixo custo^(20,26).

Foi também mencionado a ocorrência de resultados falsos positivos nos métodos iniciais, evidenciando-se o achado de atividade enzimática baixa com posterior análise genética negativa. Este achado é decorrente da própria característica dos métodos de rastreamento inicial, que no conceito devem ter alta sensibilidade.

Togawa et al., demonstraram a possibilidade da dosagem de Lyso GL3 (Globotriaosylsphingosine), substrato da enzima α -GAL, e que pode vir a ser um novo biomarcador da DF⁽³²⁾. Essa nova possibilidade de análise seria também efetiva em determinar e monitorar os efeitos da TER⁽⁶⁾.

Maruyama et al., em artigo recente, avaliaram a efetividade da dosagem de Lyso GL3 no plasma como rastreamento secundário para a DF. Para determinar se os níveis de Lyso GL3 deixam de diagnosticar pacientes portadores de DF, eles também analisaram os pacientes que apresentaram dosagem baixa de α -GAL e que foram inicialmente negativos através da dosagem de Lyso GL3. Concluíram que a dosagem de Lyso GL3 possui

alta sensibilidade (100%) e especificidade (94,3%), sendo, portanto, um método bastante promissor. Outro achado foi que a única alteração genética encontrada nos pacientes com dosagem enzimática baixa associada a níveis de Lyso GL3 normais foi o gene E66Q⁽²⁹⁾.

Uma discussão especial dentro do diagnóstico da DF diz respeito justamente ao gene E66Q, citado principalmente nos estudos oriundos do Japão. É conhecido atualmente não como mutação genética, mas sim como um polimorfismo genético funcional, não sendo por isso, causador da DF. Essa alteração genética faz com que os pacientes se apresentem com alta atividade enzimática residual, com pouca sintomatologia e sem evidências do acúmulo de GL3 em tecidos ou do aumento dos níveis de Lyso GL3 no plasma^(6,20,25,26,29,33).

Muito se menciona sobre a possibilidade da diferença de prevalência da DF entre as populações em diálise estudadas ser decorrente do fato de se incluir ou não os pacientes portadores do gene E66Q, conceito que não era considerado em artigos mais antigos^(6,20,25,26,29).

A prevalência da DF dentro dos estudos selecionados variou de 0 a 1,16%, sendo evidenciados mais casos da variante renal em detrimento da forma clássica da doença, o que previamente não era o mais esperado⁽¹³⁾. Quando se considera todos os estudos em conjunto, a prevalência encontrada foi de 0,19%.

No que se refere às formas de apresentação da doença, Nakao et al., foram os primeiros a descrever a variante renal da DF, como sendo aqueles pacientes que desenvolvem DRCt na mesma idade dos pacientes classicamente afetados, mas não apresentam os sinais e sintomas clássicos da DF, tais como angioqueratoma, acroparestesias, hipohidrose e/ou alterações oculares. A variante renal foi definida como sendo intermediária entre a forma clássica e a variante cardíaca⁽¹⁰⁾.

Por sua vez, a variante cardíaca é conhecida como aquela em que há a ausência tanto dos sinais e sintomas clássicos como do acometimento renal, sendo que os pacientes podem manifestar os sinais de cardiopatia com 50 anos de idade ou mais. Apresenta-se como diagnóstico diferencial de hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, ou cardiomegalia idiopática.

É importante também frisar que uma mesma mutação pode se manifestar com diferentes fenótipos, sugerindo que modificações genéticas e/ou fatores ambientais estão envolvidos em determinar a severidade da doença⁽¹⁰⁾.

Os outros estudos incluídos nessa revisão que não estão citados de forma detalhada na discussão foram aqueles que não acrescentaram novidades em relação ao que é feito habitualmente no rastreamento da DF na população em diálise.

CONCLUSÃO

Após esta revisão sistemática, atestamos ser de extrema importância o rastreamento para a DF entre a população em diálise, devido à grande quantidade de indivíduos com etiologia indeterminada da DRCt. Outro benefício em potencial é o rastreamento familiar, algo citado e realizado na maioria dos trabalhos utilizados nessa revisão, trazendo a possibilidade do diagnóstico precoce

aos portadores, assim como do tratamento através da reposição enzimática, já consolidada ao redor do mundo.

REFERÊNCIAS

- Desnick R, Ioannou Y. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Sly WS, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B. The metabolic and molecular Bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2001. 3733-4.
- Meroni M, Sessa A, Battini G, Tazzari S, Torri Tarelli L. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol.* 1997;122:178-4.
- Okuda S. Renal involvement in Fabry's disease. *Intern Med.* 2000; 39(8):646-9.
- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):338-46.
- Obrador GT, Ojo A, Thadhani R. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. *J Am Society Nephrology.* 2002;13 Suppl 2:S144-6.
- Kusano E, Saito O, Akimoto T, Asano Y. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(2):269-73.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40.
- Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolsky R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat.* 2009;30(10):1397-405.
- Nakai S, Watanabe Y, Masakane I, Wada A, Shoji T, Hasegawa T, et al. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2011). *Ther Apher Dial.* 2013;17(6):567-611.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int.* 2003;64(3):801-7. Comment in: *Kidney Int.* 2003;64(3):1136-7.
- Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW, et al. Alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(8):1581-4.
- Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtlander T, Auinger M, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(5):1323-9. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1a; *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(9):A4.
- Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, et al. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2005;64(4):281-7.
- Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9(3):228-32.
- Bekri S, Enica A, Ghafari T, Plaza G, Champenois I, Choukroun G, et al. Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. *Nephron Clin Pract.* 2005; 101(1):c33-8.
- Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, Poupetová H, Dobrovolsky R, Rysavá R, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(1):179-86.
- Porsch DB, Nunes AC, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M, et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren Fail.* 2008;30(9):825-30.
- Terry W, Poppe B, Wuyts B, Claes K, Maes B, Verbeelen D, et al. Two-tier approach for the detection of alpha-galactosidase A deficiency in a predominantly female haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):294-300.
- Lv YL, Wang WM, Pan XX, Wang ZH, Chen N, Ye ZY, et al. A successful screening for Fabry disease in a Chinese dialysis patient population. *Clin Genet.* 2009;76(2):219-21.
- Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata K, et al. Prevalence and cardiovascular features of Japanese hemodialysis patients with Fabry disease. *Am J Nephrol.* 2009;30(6):527-35.
- Kim JY, Hyun YY, Lee JE, Yoon HR, Kim GH, Yoo HW, et al. Serum globotriaosylceramide assay as a screening test for fabry disease in patients with ESRD on maintenance dialysis in Korea. *Korean J Intern Med.* 2010;25(4):415-21.
- Gaspar P, Herrera J, Rodrigues D, Cerezo S, Delgado R, Andrade CF, et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. *BMC Med Genet.* 2010;11:19.
- Wallin EF, Clatworthy MR, Pritchard NR. Fabry disease: results of the first UK hemodialysis screening study. *Clin Nephrol.* 2011; 75(6):506-10.
- Kalkan Uçar S, Sozmen E, Duman S, Basci A, Coker M. Alpha-galactosidase A activity levels in Turkish male hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2012;16(6):560-5.
- Doi K, Noiri E, Ishizu T, Negishi K, Suzuki Y, Hamasaki Y, et al. High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of α -galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. *J Hum Genet.* 2012;57(9):575-9.
- Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, et al. Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 2012; 34(5):566-70.
- Kikumoto Y, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Kitagawa M, et al. The frequency of Fabry disease with the E66Q variant in the α -galactosidase A gene in Japanese dialysis patients: a case report and a literature review. *Clin Nephrol.* 2012;78(3): 224-9.
- 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;527(1):42-7.
- Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, et al. Screening of male dialysis patients for fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(4):629-36.
- Kabalan SN, Abbas S, Tawil L. A search for Fabry disease among male end-stage renal disease patients in Lebanon and a review of the literature. *J Med Liban.* 2013;61(3):144-7.
- Andrade J, Waters PJ, Singh RS, Levin A, Toh BC, Vallance HD, et al. Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):139-45.
- Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sugawara Km, Takumura T, Ohashi T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2010;100(3):257-61.
- Lee BH, Heo SH, Kim GH, Park JY, Kim WS, Kang DH, et al. Mutations of the GLA gene in Korean patients with Fabry disease and frequency of the E66Q allele as a functional variant in Korean newborns. *J Hum Genet.* 2010;55(8):512-7.