



Compromiso cardiovascular en la enfermedad de Fabry

Cardiovascular involvement in Fabry disease

Ana M. Barón O., MD.; Alberto Barón C., MD.

Bogotá, DC., Colombia.

La enfermedad de Fabry es una patología de origen genético que se produce por el depósito, a nivel lisosomal, de diferentes productos como globotriazolceramida, glicosfingolípidos neurales y diagalactosilceramida a nivel sistémico, como consecuencia de la actividad deficiente de la enzima alfa-galactosidasa A. Las manifestaciones clínicas se inician desde la infancia pero son sutiles y suelen confundirse con otras patologías, razón por la cual en la mayoría de los casos la enfermedad se detecta en grados avanzados. En los adultos los órganos más afectados son corazón, riñones y cerebro.

El compromiso cardíaco es de gran importancia por tratarse de una de las principales causas de morbi-mortalidad. El depósito de estas moléculas ocurre en todos sus componentes celulares. Genera hipertrofia e isquemia y remodelación miocárdica, o ambas.

En la actualidad existe tratamiento específico con agalásidasa A y B recombinante, con el cual se logra una disminución en los depósitos lisosomales. Se recomienda aumentar la vigilancia de la enfermedad para detectar los casos e iniciar el tratamiento lo más temprano posible.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Fabry, enfermedad de depósito lisosomal, cardiopatía hipertrófica, isquemia miocárdica.

Fabry disease is a genetic condition that causes lysosomal storage of products like globotriaosylceramide, neural glycosphingolipids and diagalactosylceramide, as a consequence of alpha-galactosidase A enzyme deficiency. Clinical manifestations begin in childhood, but they are subtle, and can mimic other pathologies, delaying the diagnosis until the second or third decade of life, when the disease is in an advanced stage. In adults the most affected organs are heart, kidneys and brain.

Cardiac involvement is one of the most important causes of morbidity and mortality. Deposits of these molecules occur in every component of the heart, leading to hypertrophy, ischemia and myocardial remodeling.

Nowadays there is specific enzyme replacement therapy with recombinant agalacidase A and B that decreases lysosomal deposits and modifies the course of the disease. We recommend an increment in the disease surveillance in order to achieve early detection and treatment.

KEY WORDS: Fabry disease, lysosomal storage disease, hypertrophic cardiomyopathy, myocardial ischemia.

(Rev Colomb Cardiol 2008; 15: 134-138)

Clínica de Marly, Bogotá, DC., Colombia.

Correspondencia: Ana María Barón, MD. Cra. 13 No. 49-40 Consultorio 302. Teléfonos: 232 0421 ó 343 6600. Ext.: 1435. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: baron.anamaria@gmail.com, albertobaronc@gmail.com

Recibido: 25/01/08. Aprobado: 30/04/08.

Introducción

La enfermedad de Fabry, también conocida como *angioqueratoma corporis diffusum*, es una enfermedad causada por depósito lisosomal de productos como consecuencia de la deficiencia de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A (1) (α -Gal A), que se encarga del catabolismo de glicoesfingolípidos (2). Se transmite con un patrón de herencia ligado al X debido a que el gen GLA que codifica su síntesis, se localiza en el brazo largo del cromosoma X. Las mutaciones a este nivel alteran la morfología de la proteína con la consecuente deficiencia en su actividad. Se describen cerca de 300 mutaciones que generan alteración en el plegamiento de la enzima, sus sitios de unión o del seguimiento del proceso de maduración de la misma. Para que ocurra debe haber una alteración importante de la actividad enzimática ya que con una función entre 5% y 10%, se previenen las manifestaciones clínicas.

Es frecuente que se presenten signos y síntomas graves en el sistema cardiovascular pero su diagnóstico puede ser tardío y con frecuencia se reconocen en etapas avanzadas de la enfermedad, por lo general cuando están en una unidad de diálisis para el manejo de insuficiencia renal terminal. Es importante hacer el diagnóstico teniendo en cuenta que en la actualidad se dispone de tratamiento específico con reemplazo de la enzima deficiente, el cual permite un cambio favorable en el curso de la enfermedad.

Epidemiología

Se calcula una incidencia aproximada de 1:40.000 a 60.000 hombres (3, 4) pero puede subestimarse debido a baja vigilancia de la enfermedad y falta de diagnóstico de los casos leves o variantes de la enfermedad. Un estudio en recién nacidos demostró una prevalencia muy elevada, alrededor de 1:3.100 nacidos vivos (5). En el pasado se creía que la enfermedad sólo afectaba a los hombres y que las mujeres eran portadoras asintomáticas, pero se ha detectado que también pueden padecer la enfermedad por una inactivación aleatoria del cromosoma X, asociado con la incapacidad de las células para expresar el alelo y corregir el defecto metabólico.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la acumulación en diferentes órganos de productos como la globotriasolceramida (Gb3), glicoesfingolípidos

neurales (GSL) y diagalactosilceramida. De acuerdo con la funcionalidad de la enzima, la enfermedad de Fabry se divide en dos grupos:

1. *Clásica*: los pacientes carecen de actividad de la alfa galactosidasa A y suelen tener manifestaciones severas a nivel de los sistemas renal y cardiovascular que pueden llevar a mortalidad temprana.

2. *Atípica*: se conserva una actividad enzimática residual de la misma; ocurre de manera tardía con síntomas de menor severidad y las complicaciones por lo general ocurren después de los 40 años de edad. Por otra parte, existen portadoras, generalmente, asintomáticas y tienen un ciclo vital normal aunque pueden presentar síntomas leves como dolor y proteinuria en la infancia y adolescencia, y manifestaciones cardíacas en la edad adulta.

En la juventud los signos y síntomas son sutiles y se confunden con otras patologías como fiebre reumática, eritromegalia, síndrome de Raynaud, esclerosis múltiple, polineuropatía crónica intermitente desmielinizante, lupus eritematoso sistémico, apendicitis, dolores del crecimiento, petequias, neurosis o simulación. Una de las primeras manifestaciones suele ser dolor quemante en manos y pies. Estas acroparestesias, que suelen ser episódicas, con una duración variable desde minutos hasta horas, se denominan crisis de Fabry. También se puede manifestar con artralgiyas de grandes articulaciones. Las acroparestesias son resistentes al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y requieren manejo con opiáceos, gabapentín, amitriptilina y anticonvulsivantes como carbamazepina y fenitoína. Con el paso del tiempo, alrededor de la cuarta década de la vida, el dolor y las parestesias disminuyen en intensidad y se produce pérdida de la sensación térmica.

Hay manifestaciones cutáneas y gastrointestinales que pueden tener inicio en la juventud. La lesión cutánea característica es el angioqueratoma, que se produce por acumulación del GSL a nivel vascular y provoca ectasia de pequeños vasos sanguíneos e hiperqueratosis (6). Los síntomas gastrointestinales son inespecíficos, con dolor abdominal crónico y otros signos que semejan dispepsia o colitis espástica que, la mayoría de las ocasiones, no responden al tratamiento con antiespasmódicos, antiácidos y antidiarreicos (Tabla 1).

En los adultos los órganos más comprometidos son el corazón, los riñones y el cerebro. El compromiso renal es más frecuente en hombres y se produce por acumulación

del GSL a nivel de los podocitos. Comienza entre la tercera y cuarta décadas de vida con isostenuria; luego proteinuria severa y, finalmente, evoluciona hacia falla renal terminal. A nivel neurológico se presenta neuropatía periférica con compromiso preferente por la sensación térmica, eventos isquémicos como accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios y lesiones de la mielina, que se consideran como las complicaciones más graves. Los signos y síntomas dependen del lugar comprometido aunque esta enfermedad tiene preferencia por la circulación vertebrobasilar. La pérdida de la audición es muy frecuente y 90% de los pacientes la han perdido a los 44 años (7, 8).

Tabla 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE FABRY.

-
- Cutáneas: angioqueratoma
 - Gastrointestinales: dolor abdominal crónico
 - Sistema nervioso:
 - Neuropatía periférica: crisis de Fabry con acroparestesias
 - Isquemia cerebral o evento cerebro-vascular
 - Renales: insuficiencia renal
 - Cardiacas
-

Manifestaciones cardiovasculares

En estos pacientes es muy común la enfermedad cardíaca y es resultado del depósito de Gb3 en todos los componentes celulares del corazón. Se manifiesta entre la tercera y cuarta décadas de vida con una prevalencia de 19% en hombres y 1% en mujeres (2). En cuanto al componente muscular, se observa hipertrofia ventricular con acumulación de Gb3, el cual representa tan sólo entre 1% y 2% de la masa cardíaca. A nivel histológico se observan miocitos vacuolados e hipertróficos con inclusiones lisosomales, desarreglo miofibrilar y fibrosis. En las células vasculares también se hallan inclusiones lisosomales. Inicialmente se presenta disfunción diastólica leve que puede progresar y afectar el componente sistólico para finalmente producir falla cardíaca global severa (Tabla 2).

En la mayoría de pacientes se desarrolla hipertrofia del ventrículo izquierdo de tipo concéntrico, como también puede haber hipertrofia septal asimétrica, con características semejantes a las que se observan en las cardiomiopatías sarcoméricas.

La obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo es poco frecuente. Puede ocurrir compromiso hipertrófico del ventrículo derecho. Así mismo, hay remodelación miocárdica con un componente importan-

te de fibrosis, localizada en los segmentos medio y posterolaterales del ventrículo izquierdo, que en las etapas avanzadas de la enfermedad se manifiesta como una patología restrictiva (9). Las medidas ecocardiográficas convencionales pueden ser normales pero con técnicas como la velocidad que se obtiene con Doppler tisular, ponen en evidencia, desde etapas tempranas, la disminución de la función sistólica, en especial de las fibras miocárdicas longitudinales (10).

Además de hipertrofia puede producirse isquemia miocárdica que se manifiesta con eventos anginosos o dolor torácico atípico, pero también puede haber infarto del miocardio. Por lo general, la isquemia no se relaciona con obstrucción de las arterias epicárdicas; se produce por aumento de la demanda de oxígeno del miocardio hipertrófico asociado con disminución de la densidad capilar, compromiso de las pequeñas arteriolas por depósito de Gb3 en músculo liso y aumento en la presión de llenado diastólico. Estos pacientes con arterias coronarias normales en angiografía, tienen una disminución de la reserva coronaria, lo cual sugiere que los síntomas con el ejercicio pueden desencadenarse por angina microvascular. Se reportan algunos casos de angina vasoespástica (11), así como estado de hipercoagulabilidad (12) y elevación de mieloperoxidasa (13), que se asocia con aterosclerosis prematura.

A nivel valvular hay cambios infiltrativos en los fibroblastos con mayor compromiso de las válvulas izquierdas, en especial la válvula mitral, ya que está sometida a mayor estrés hemodinámico. Las válvulas aparecen engrosadas y distorsionadas lo cual genera regurgitación de grado leve a moderado. Generalmente, no hay compromiso severo que requiera tratamiento quirúrgico. La dilatación del arco aórtico puede contribuir a la insuficiencia valvular.

Las arritmias y las alteraciones de la conducción son frecuentes y aparecen a partir de la segunda década de vida debido al compromiso del aparato de conducción.

Tabla 2.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DE LA ENFERMEDAD DE FABRY.

-
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo (concéntrica o asimétrica)
 - Hipertrofia del ventrículo derecho
 - Disfunción diastólica y sistólica
 - Isquemia miocárdica con arterias coronaria sanas
 - Engrosamiento de válvulas mitral y aórtica
 - Arritmia o alteraciones de la conducción
-

La mayoría de los pacientes tiene un electrocardiograma normal. Se pueden observar aumento del voltaje, cambios secundarios de la repolarización por hipertrofia ventricular izquierda o cambios en el ritmo cardiaco. Las alteraciones electrocardiográficas inician con un acortamiento del intervalo PR y a medida que avanza la enfermedad, aparecen bloqueos de rama, retardo en la conducción atrioventricular y disfunción del nodo sinusal. Las alteraciones del ritmo más frecuentes son las taquicardias supraventriculares, la fibrilación y el *flutter* auricular. En 8% de los pacientes se evidenció taquicardia ventricular no sostenida en el estudio de Holter (14). En casos aislados se detectaron arritmias malignas resistentes al implante de un cardiodesfibrilador.

Diagnóstico

El principal método de confirmación es la cuantificación de los niveles de α -Gal A en plasma o en leucocitos periféricos. En la variedad clásica están ausentes y son normales en las portadoras; por lo tanto, para detectarlas se requieren estudios genéticos. También se pueden cuantificar los niveles de sustancias con Gb3 (15). El diagnóstico puede hacerse in-útero por la demostración del cariotipo XY asociado a la deficiencia de actividad α -Gal A en cultivo de amniocitos o vellosidades coriónicas. Otra posibilidad para confirmar el diagnóstico, es la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de ceramida trihexósido, que es elevada en estos enfermos, y una ventaja es que se puede utilizar en el seguimiento para demostrar disminución de los niveles con el tratamiento (16). Cuando se detecta un caso se realiza consejería genética y detección de familiares afectados. En la enfermedad clásica se realiza hemoclasificación debido a que el antígeno del grupo B es un glicoesfingolípido que se acumula en enfermedad de Fabry y se relaciona con peor pronóstico.

Tratamiento

Hasta hace pocos años el tratamiento de la enfermedad de Fabry se limitaba al control de los síntomas y de las complicaciones, aunque no siempre se logran resultados satisfactorios. Con el objetivo de buscar un tratamiento específico, se desarrolló la alfa-galactosidasa A recombinante (16). La desventaja de reemplazo enzimático es su alto costo, aproximadamente 250.000 dólares anuales, pero trae beneficios importantes para el paciente ya que modifica el curso de la enfermedad y disminuye en forma significativa los niveles de Gb3 (17). En la actualidad existen dos productos aprobados: la

agalasidasa alfa y beta (18). La primera se produce en fibroblastos humanos; se administra en dosis de 0,2 mg/kg cada dos semanas en infusiones de 40 minutos y no requiere premedicación. La agalasidasa beta se produce en células de ovario de hámster chino y se administra cada dos semanas a una dosis de 1 mg/kg en infusión de 4 a 6 horas por vía endovenosa. Requiere premedicación con acetaminofén solo o en combinación con algún antihistamínico (19).

En animales de experimentación se demostró que después de su administración por vía intravenosa, se reducen en forma significativa los niveles de Gb3 en hígado, riñón, corazón y piel (20). En humanos se demostró que aporta de manera exógena la enzima deficiente (21, 22) con un perfil de seguridad bueno (23, 24). El impacto del tratamiento es muy notorio en los pacientes con compromiso renal en quienes hay desaparición de los depósitos celulares (25) acompañada de disminución del deterioro de la función renal o incluso mejoría de la misma (26). En personas con tasa de filtración glomerular menor a 60 mL/min, el deterioro continúa a menor velocidad. Otros resultados favorables son: disminución del dolor neuropático, mejoría de la función de los nervios periféricos y de los síntomas gastrointestinales y estabilización de la depuración de creatinina.

La terapia de reemplazo enzimático también puede ser efectiva en el compromiso cardiaco de la enfermedad de Fabry. Algunos estudios demuestran disminución de la masa ventricular (27-31) y cambios histológicos (32), así como mejoría de la función ventricular. Se demostró que después de 12 a 18 meses de tratamiento, se produjo aumento de la fracción de eyección y la tasa de deformación obtenida por Doppler tisular, lo cual confirma la mejoría de la función radial y longitudinal del ventrículo izquierdo (33, 34). Teniendo en cuenta que no se observa mejoría de la hipertrofia en todos los casos, se piensa que ésta es de origen multifactorial. No se detectan cambios en cuanto a disfunción microvascular o eventos cerebrovasculares.

En la actualidad se encuentra en estudio el tratamiento de estimulación enzimática o «terapia chaperona». Las chaperonas son moléculas que actúan a nivel del retículo endoplasmático y facilitan el plegamiento de las proteínas mutantes. De esta forma, se acelera su salida del mismo y se evita su degradación. Los resultados de este tratamiento son el aumento de los niveles de actividad residual de la enzima (35). La 1-deoxigalactonojirimicina

es un ejemplo de un inhibidor competitivo de α -Gal A que actúa como chaperona y ha mostrado resultados satisfactorios en estudios animales *in vitro* en fibroblastos humanos (36, 37).

Conclusiones

La enfermedad de Fabry produce depósitos lisosomales como consecuencia de la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A. El compromiso es sistémico ya que afecta en forma preferencial riñón, corazón y cerebro. Las manifestaciones a nivel del corazón incluyen hipertrofia ventricular, fibrosis, engrosamiento valvular e isquemia que puede llevar a angina o infarto.

Se sospecha en personas con hipertrofia ventricular o manifestaciones vasculares en edad temprana, en especial se existe antecedente de síntomas asociados como acroparestesias, enfermedad renal o angioqueratomas en la piel.

La historia natural de la enfermedad se puede modificar con el reemplazo de la enzima deficiente.

Bibliografía

- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163-1167.
- Michels H, Mengel M. Lysosomal storage diseases as differential diagnoses to rheumatic disorders. *Curr Op Rheumatol* 2008; 20: 76-81.
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236-42.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31-40.
- Kelly B, Kelly E. Angiokeratoma corporis diffusum-Fabry disease: historical review from the original description to the introduction of enzyme replacement therapy. *Arch Dermatol* 2006; 142: 615-18.
- Low M, Nicholls K, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, et al. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J* 2007; 37 (7): 436-47.
- Clavelou P, Besson G. Neurological aspects of Fabry disease. *Press Med* 2007; 36 (1): 1S65-8.
- Barbey F, Brakch N, Linhart A, Rosenblatt-Velin N, Jeanrenaud X, Qanadli S, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 839-44.
- von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395-9.
- Ogawa T, Kawai M, Matsui T, Seo A, Aizawa O, Hongo K, et al. Vasospastic angina in a patient with Fabry's disease who showed normal coronary angiographic findings. *Jpn Circ J* 1996; 60 (5): 315-8.
- De Graba T, Azhar S, Dignat-George F, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000; 47: 229-233.
- Kaneski CR, et al. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology* 2006; 67: 2045-2047.
- Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96 (6): 842-6.
- Zeidner KM, Desnick RJ, Ioannou YA. Quantitative determination of globotriaosylceramide by immunodetection of glycolipid-bound recombinant verotoxin B subunit. *Ann Biochem* 1999; 267: 104-13.
- Groener J, Poorthuis BJ, Kuiper S, Helmond M, Hollak C, Aerts J. HPLS for simultaneous quantification of total ceramide, glucosylceramide, and ceramide trihexoside concentrations in plasma. *Clinical Chem* 2007; 53 (4): 742-747.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (21): 2743-9.
- Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4 (7): 1167-76.
- Genzyme. Clinical studies of Fabrazyme. Disponible en: <http://www.fabrazyme.com>
- Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of α -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 365-70.
- 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.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (21): 2743-9.
- Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry's disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75 (1): 65-74.
- Keating GM, Simpson D. Agalactosidase beta: a review of its use in the management of Fabry's disease. *Drugs* 2007; 67 (3): 435-455.
- Thurberg BL, Renke H, Colvin RB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry's kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62 (6): 1933-46.
- Siamopoulos KC. Fabry's disease: kidney involvement and enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2004; 65 (2): 744-53.
- Clarke JT. Narrative review: Fabry's disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 425-433.
- Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry's disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 46: 120-127.
- Roscoe O Brady and Raphael Schiffmann. Enzyme-replacement therapy for metabolic storage disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3: 752-56.
- Hughes DA, Elliot PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalactosidase alfa. *Heart* 2008; 94: 153-158.
- Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, et al. Enzyme replacement therapy with agalactosidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004; 66: 158-165.
- Owens CL, Russel SD, Halushka MK. Histological and electron microscopy findings in myocardium of treated Fabry's disease. *Human Pathology* 2006; 37: 764-768.
- Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry's disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108 (11): 1299-301.
- Pieroni M, Climent C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry's cardiomyopathy by tissue doppler imaging. *Circulation* 2003; 107: 1978-1984.
- Fan JQ, Ishii S. Active-site-specific chaperone therapy for Fabry's disease. Yin and Yang of enzyme inhibitors. *FEBS J* 2007; 274 (19): 4962-71.
- Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J* 2005; 19 (1): 12-8.
- Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry's disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290 (4): C1076-82.