

GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

CONSENSO DE MÉDICOS DE AADELFA* Y GADYTEF**

PABLO NEUMANN^{1#}; NORBERTO ANTONGIOVANNI^{2#}; ALEJANDRO FAINBOIM^{3#}; ISAAC KISINOVSKY^{4#};
 HERNÁN AMARTINO⁵; GUSTAVO CABRERA⁶; SERGIO CARMONA⁷; ROMINA CECI⁸;
 ALBERTO CICERÁN⁹; MARTÍN CHOUA¹⁰; GRISELDA DOXASTAKIS¹¹; SONIA DE MAIO⁹;
 ROBERTO EBNER¹²; ANA MARÍA ESCOBAR¹²; GUSTAVO FERRARI¹²
 MARIANO FORRESTER¹²; NORBERTO GUELBERT¹³; PAULA LUNA¹⁴; CINTHIA MARCHESONI¹²;
 FRANCISCA MASLLORENS¹⁵; JUAN POLITEI⁹; RICARDO REISIN¹²; DIEGO RIPEAU¹⁵;
 PAULA ROZENFELD⁸; GRACIELA SEREBRINSKY¹⁶; ANA LÍA TARABUSO¹⁷; JUAN TRÍPOLI⁸.

¹Hospital Italiano de La Plata, ²Instituto de Nefrología, Pergamino, Provincia de Buenos Aires, ³Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, ⁴Sanatorio Urquiza, Quilmes, ⁵Hospital Universitario Austral, Pilar, ⁶Grupo Médico Del Viso, Provincia de Buenos Aires, ⁷Instituto de Neurociencia de Buenos Aires, ⁸LISIN, Laboratorio Diagnóstico La Plata, ⁹Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Buenos Aires, ¹⁰Centro de Nefrología, Tucumán, ¹¹Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Posadas, Misiones, ¹²Hospital Británico, Buenos Aires, ¹³Hospital de Niños, CEMECCO, Córdoba, ¹⁴Hospital Alemán, Buenos Aires, ¹⁵Hospital Posadas, Haedo, Provincia de Buenos Aires, ¹⁶Laboratorio de Biología y Patología Molecular, Buenos Aires, ¹⁷Centro Médico CEAL, Trelew, Chubut

*AADELFA: Asociación de Estudios y Difusión de las Enfermedades Lisosomales

**GADYTEF: Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de Fabry
 # Coordinadores de la guía

Resumen La enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento lisosomal hereditario ligado al cromosoma X, ocasionado por el déficit de la enzima alfa galactosidasa A. El conocimiento sobre esta patología, y en particular su manejo médico, ha progresado notablemente en la última década, incluyendo el desarrollo de su tratamiento específico. La presente guía fue desarrollada por profesionales médicos de diversas especialidades involucrados en la atención de pacientes con enfermedad de Fabry. La discusión y análisis de las evidencias científicas disponibles, sumado a la experiencia de cada uno de los participantes, ha permitido desarrollar los conceptos vertidos en esta guía con el objetivo de brindar una herramienta útil para todos los profesionales que asisten a pacientes con enfermedad de Fabry.

Palabras clave: enfermedad de Fabry, guía, diagnóstico, seguimiento, terapia de reemplazo enzimático

Abstract *Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment of Fabry disease.* Fabry disease is an X-linked hereditary lysosomal storage disorder caused by deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A. Knowledge about this disease, and its medical management, has made remarkable progress in the last decade, including the development of its specific treatment. This guide was developed by medical professionals from various specialties involved in the care of patients with Fabry disease. The discussion and analysis of the available scientific evidence, coupled with the experience of each of the participants, has allowed us to develop the concepts included in this guide in order to provide a useful tool for all professionals who care for patients with Fabry disease.

Key words: Fabry disease, guide, diagnosis, monitoring, enzyme replacement therapy

Motivos para la realización de una guía de consenso para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry en la Argentina

En la última década, con los avances logrados en la atención de la enfermedad de Fabry, y gracias al advenimiento de tratamientos específicos para esta patología,

han surgido cambios importantes en la forma de concebir la enfermedad. Quienes trabajamos en estas guías consideramos que es importante realizar una revisión actualizada de la información científica disponible, a la luz de los conocimientos actuales y en base a la experiencia acumulada en el manejo de los pacientes con enfermedad de Fabry.

Recibido: 14/XII/2012

Aceptado: 1/VII/2013

Dirección postal: Dr. Pablo Neumann, Hospital Italiano de La Plata, Calle 51 entre 29 y 30, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina.
 Fax: (54-221) 4535000 e-mail: pabneumann@yahoo.com.ar

Objetivo

Acercar a la comunidad médica el conocimiento de una enfermedad rara y difícil de identificar, a través de pautas

sugeridas para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

Introducción a la enfermedad de Fabry

Definición

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, causada por el déficit de la enzima alfa-galactosidasa A, que puede afectar tanto a hombres como a mujeres. Se comporta como una enfermedad crónica, multisistémica y progresiva, que deteriora la calidad de vida y disminuye la supervivencia del paciente (historia natural de la enfermedad). Se caracteriza por el depósito de globotriaosilceramida (Gl3 o Gb3) en diferentes órganos y tejidos, siendo frecuente la afectación en la piel, el aparato digestivo, la córnea y, con mayor gravedad, en el sistema nervioso, el corazón y el riñón.

Incidencia

La enfermedad de Fabry presenta una incidencia aproximada de 1 cada 117 000 nacidos vivos y 1 cada 40 000 hombres y es una de las enfermedades de depósito lisosomal más frecuentes¹. Se cree que la incidencia es mayor que la que se estima. La identificación de variantes de inicio tardío sugiere que esta enfermedad lisosomal tratable es incluso más frecuente. Independientemente de la incidencia de la α -Gal A deficiente y de la enfermedad de Fabry sintomática en diferentes poblaciones, la elevada incidencia observada en estudios realizados en recién nacidos, junto con la evaluación o la identificación continuada del fenotipo de inicio tardío en pacientes con afecciones cardíacas, accidentes cerebrovasculares y en hemodiálisis, indica que la prevalencia del fenotipo de inicio tardío de esta enfermedad pan-étnica es mayor a la estimada anteriormente². Recientemente, se ha descubierto que su prevalencia es mayor en pacientes sometidos a hemodiálisis, pacientes jóvenes con accidente cerebro vascular (ACV) o con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) de origen desconocido, en comparación con la población general³.

Herencia

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario de transmisión ligado al cromosoma X y su gen se localiza en la banda Xq22.1 del brazo largo del cromosoma X. Si bien las mujeres (denominadas antiguamente portadoras) pueden presentar una forma florida, como consecuencia de la inactivación no aleatoria del cromosoma X, en oportunidades los síntomas propios de la enfermedad que experimentan suelen ser pocos. Las mujeres tienen uno de los dos cromosomas X inactivados en todas sus células. En principio, ocurre de forma aleatoria, por lo

que el cromosoma X paterno debería estar inactivado en el 50% de las células y el cromosoma X materno en el otro 50%. Se desconocen los motivos por los cuales esto no siempre sucede y existe una inactivación preferencial de uno de los dos cromosomas. De este modo, si el cromosoma preferentemente inactivado no lleva el gen con la mutación, la mujer tendrá el gen mutado en el cromosoma X activo en la mayoría de sus células y, por lo tanto, presentará signos y síntomas clínicos patognómicos de la enfermedad. En el caso de los varones hemicigotas, se observa una alta penetración, aunque con amplias variaciones intra e interfamiliares en la expresión fenotípica del defecto enzimático (Fig. 1).

Mortalidad

La insuficiencia renal era la causa de muerte primaria en los pacientes con enfermedad de Fabry; previo al advenimiento del tratamiento dialítico, la edad media de muerte era 41 años. En la actualidad, la diálisis y el tratamiento farmacológico antiproteínúrico han logrado llevar la edad de muerte a 55 años en el 50% de los pacientes hemicigotas.

Esta aseveración resulta del análisis de una de las dos bases de datos internacionales de pacientes con EF: la *Fabry Outcome Survey* (FOS). Del análisis resulta que la causa de muerte más frecuente en los pacientes fallecidos antes del año 2001 era la renal, con una prevalencia del 31%⁴. En un estudio reciente Mehta *et al.* analizaron las causas de muerte de los pacientes enrolados en la FOS en el período comprendido entre 2001 y 2007. Los autores reportaron que la causa de muerte más frecuente fue la cardiovascular, que estuvo en el orden del 34% en los hombres y del 57% en las mujeres⁵. Se observaron resultados similares en el *Fabry Registry*. Para agosto de 2 008, se habían reportado 75 muertes en 1422 hombres

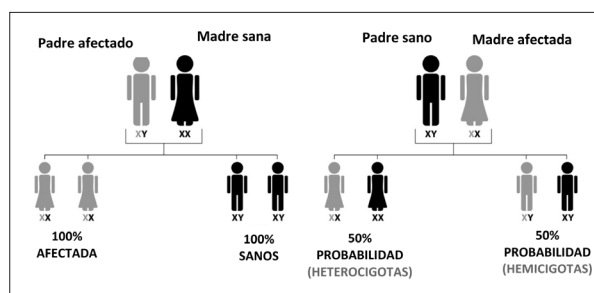


Fig. 1.– Patrón de herencia en la enfermedad de Fabry. El gen responsable de la enfermedad de Fabry se localiza en el cromosoma X. Por la forma en que se hereda la enfermedad, los hombres, que tienen un único cromosoma X, no pueden transmitir la condición a sus hijos. Sin embargo, todas las hijas tendrán una copia del gen defectuoso. Las mujeres tienen dos cromosomas X, uno de los cuales tendrá una copia del gen defectuoso. Las mujeres con enfermedad de Fabry tienen una probabilidad del 50% de transmitir el gen defectuoso a su descendencia, independientemente de que sea niño o niña.

y 12 muertes en 1426 mujeres. En el 40% y el 41% de los casos, respectivamente, la causa había sido cardiovascular, mientras que el 8% de las muertes se debió a una causa renal. La mayoría de los pacientes (57%) que fallecieron por causa cardiovascular había recibido terapia de reemplazo renal anteriormente. Los autores concluyen que la mayoría de los pacientes que fallecieron presentaban serio compromiso cardíaco y renal, y que habían sido diagnosticados en forma tardía⁶. Este giro observado en la causa principal de muerte, aparentemente responde a la mejoría de los cuidados de estos pacientes y, en especial, al tratamiento de reemplazo renal.

¿Cómo debe hacerse el diagnóstico de la enfermedad?

Actividad enzimática

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Fabry en varones se establece al demostrar la deficiencia o la ausencia de la actividad de la alfa-galactosidasa A (EC 3.2.1.22) en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos⁷. La determinación enzimática puede también realizarse en gotas de sangre seca en papel de filtro, lo cual posibilita el envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y el tamizaje poblacional⁸. No obstante, si en gotas de sangre se obtiene un resultado anormal, este se debe confirmar en leucocitos o fibroblastos. Por otro lado, debido a que en mujeres la actividad enzimática de la alfa-galactosidasa A puede presentar valores reducidos o normales, este ensayo no es de utilidad y se debe recurrir al estudio genético.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal puede realizarse en mujeres en muestras de vellosidades coriónicas obtenidas a partir de la semana 11 de gestación o en cultivo de células del líquido amniótico obtenidas a partir de la semana 16 de embarazo⁹. Todo estudio prenatal debe ser confirmado luego del parto en el recién nacido.

Diagnóstico molecular

El estudio de la secuencia codificante del gen GLA para identificar la mutación patogénica en un varón es un ensayo diagnóstico complementario. La identificación de la mutación resulta particularmente útil para el estudio familiar y, de este modo, constituye el ensayo confirmatorio en mujeres.

Cuando el caso índice sospechoso es una mujer, el diagnóstico se confirma mediante la secuencia completa del gen GLA. Dicho estudio puede ser no concluyente, ya que un pequeño porcentaje de las mutaciones en Fabry es indetectable mediante este método analítico utilizado;

por ejemplo, inversiones, duplicaciones, o mutaciones intrónicas o en el promotor.

La detección de la mutación patogénica provee información que podría ser relevante para predecir la gravedad de la enfermedad en determinadas familias.

Globotriaosilceramida (Gb3) y liso Gb3

Tanto la Gb3 como la liso-Gb3 se encuentran elevadas en pacientes varones con enfermedad de Fabry clásica, pero pueden estar levemente aumentadas o normales en pacientes con variantes tardías o en heterocigotas¹⁰⁻¹².

También, se pueden analizar inclusiones de Gb3 en distintos tejidos, como biopsia de conjuntiva, piel y riñón, mediante inmunohistoquímica o microscopía electrónica.

La detección de estos metabolitos resulta de utilidad para demostrar la existencia de alteración tisular ante una presunción diagnóstica; sin embargo, no constituyen el método confirmatorio. Estos estudios pueden ser valiosos en mujeres con fuerte presunción clínica de Fabry en los casos en los que no hay un paciente índice varón, cuando se detecta una nueva mutación no categorizada como patogénica o benigna y cuando no se detectan mutaciones en las regiones codificantes.

Manifestaciones clínicas, estudios complementarios y seguimiento de la enfermedad de Fabry por especialidad

Manifestaciones clínicas de la enfermedad

La enfermedad de Fabry es un trastorno clínicamente heterogéneo que produce una amplia variedad de manifestaciones. Estas manifestaciones clínicas suelen observarse por primera vez en la niñez o en la adolescencia. A diferencia de los hombres, en las mujeres los síntomas pueden observarse más tarde. Tanto en los hombres como en las mujeres, las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares pueden causar la muerte prematura. En pacientes con enfermedad de Fabry, la supervivencia está disminuida aproximadamente 20 años en el hombre y 10 años en la mujer (Fig. 2).

Aunque los síntomas suelen manifestarse en la niñez, el diagnóstico suele ser difícil y por lo general existe un retraso entre el inicio de los signos y síntomas y el diagnóstico. Estos signos y síntomas comprenden dolor, angioqueratomas, edemas, anomalías auditivas, alteraciones en la vista, hipo/hiperhidrosis y trastornos gastrointestinales (Tabla 1).

Diagnóstico y seguimiento por especialidad

Neurología

En la enfermedad de Fabry, las manifestaciones neurológicas tienen una variabilidad que abarca desde el dolor

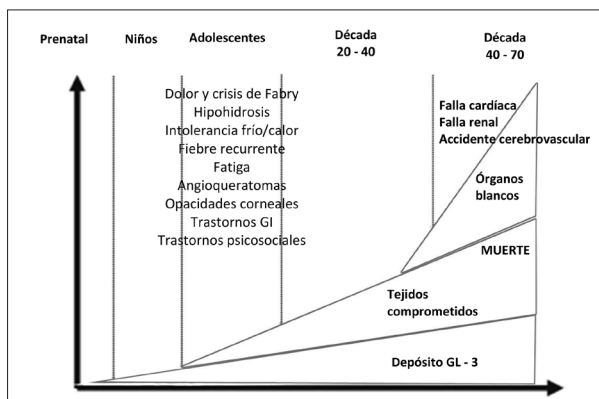


Fig. 2.- Progresión natural de la enfermedad de Fabry. La enfermedad de Fabry clásica, aunque clínicamente heterogénea, suele ser una enfermedad de progresión lenta en la que los signos y síntomas cambian a medida que el paciente crece. La expectativa de vida suele reducirse tanto en hombres como en mujeres, y las principales causas de muerte son insuficiencia renal, enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular. GL-3: globotriaosilceramida

TABLA 1.- Signos y síntomas de la enfermedad de Fabry de acuerdo con la edad

Grupo Etario	Signos Y Síntomas
Niños y adolescentes (antes de los 18 años)	<ul style="list-style-type: none"> dolor neuropático (acrodisestesias y crisis de Fabry) anormalidades oftalmológicas (córnea verticillata y ortuosidades en vasos retinianos) discapacidades auditivas hipo y/o hiperhidrosis hipersensibilidad al frío y al calor trastornos gastrointestinales y dolor abdominal letargia y fatiga ante actividad física angioqueratomas signos tempranos de afectación cardíaca o renal (p. ej.: microalbuminuria, proteinuria, alteraciones de ritmo cardíaco, etc.)
Adultos jóvenes (18 a 30 años)	<ul style="list-style-type: none"> cualquiera de la anteriores proteinuria y enfermedad renal progresiva cardiomiopatía accidente isquémico transitorio, ACV dismorfismo facial
Adultos mayores (después de los 30 años)	<ul style="list-style-type: none"> empeoramiento de cualquiera de los anteriores insuficiencia renal progresiva o terminal (diálisis o trasplante) insuficiencia cardíaca (p. ej.: hipertrofia ventricular izquierda, disnea, arritmia, angor) accidente isquémico transitorio, ACV

ACV: accidente cerebrovascular

neuropático temprano e incapacitante hasta el accidente cerebrovascular tardío y grave.

Manifestaciones tempranas

El dolor neuropático (acroparestesias) es característico de la enfermedad. El paciente lo describe como fulgurante, con sensación de ardor, quemazón, pinchazos o de hormigueo a nivel de manos y/o pies; es bilateral y de intensidad moderada a crisis de dolor grave. Estas se desencadenan característicamente durante el ejercicio, la fiebre y los cambios de temperatura ambiente¹³⁻¹⁶. El dolor es expresión de una neuropatía de fibras finas¹⁷⁻²¹. En oportunidades, el dolor también se localiza a nivel articular generando errores diagnósticos que retardan la identificación de la enfermedad²². El examen neurológico es inicialmente normal y no responde a analgésicos comunes. El electromiograma (EMG) y la velocidad de conducción nerviosa son normales. También, en forma temprana, se dan síntomas disautonómicos a nivel gastrointestinal (diarrea y dolor abdominal, cólico recurrente, náuseas, saciedad temprana, vómitos, constipación) o sistémicos (hipo o anhidrosis, excepcionalmente hiperhidrosis, hipertermia, intolerancia al frío y/o al calor, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca)^{14, 23, 24}.

Manifestaciones tardías

Con el correr de los años, se observa la persistencia del dolor neuropático y la disautonomía (a los síntomas anteriores se suma el déficit de la vasoreactividad cerebral: síncope, ortostatismo) y el compromiso del sistema nervioso central en forma de ataques cerebrovasculares isquémicos (transitorio o infarto) y/o hemorrágicos²⁵. Este compromiso puede ser silente y aparecer como hallazgo en resonancias magnéticas nucleares (RMN) cerebrales, con o sin presencia de dolicoectasia vascular²⁶⁻³¹.

Exámenes complementarios

Estudios electrofisiológicos

QST, *Quantitative Sensory Testing* (estudio sensitivo cuantitativo): evalúa independientemente los umbrales de las fibras sensitivas finas y gruesas. Es el estudio de elección para esta valoración^{17, 21}.

Examen electromiográfico y velocidad de conducción: habitualmente normal. No evalúa fibras finas. Son de enorme valor para descartar otras neuropatías sobreaagregadas (diabetes o urémica), pero no ayudan en el diagnóstico específico de la neuropatía de fibras finas de la enfermedad de Fabry.

Imágenes

Resonancia magnética cerebral convencional (secuencias T1-T2-Flair y GRE): permite ver lesiones tanto tempranas

nas como tardías. La tomografía axial computarizada solamente tiene utilidad como estudio inicial en caso de déficit focal agudo.

El territorio vascular puede evaluarse con angiorensonancia de vasos intracraneales^{26, 27, 30}.

Otros

Eco Doppler transcraneano³².

Resonancia magnética cerebral con secuencias tempranas (espectroscopia, mapa de coeficiente de difusión aparente, tensión difusión)³³.

Escala de dolor *Brief Pain Inventory*: escala utilizada para valorar el dolor en su máxima expresión o en promedio. Esta escala es de suma importancia en el seguimiento (comparativo)³⁴.

Escala de calidad de vida: las más utilizadas para la enfermedad de Fabry son EQ5D y SF36³⁵.

Otros estudios no utilizados habitualmente son SSR (*Sympathetic Skin Response*), QSART (*Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test*) y las biopsias de piel (con cuantificación de terminales libres).

Tratamiento

Medidas generales: tratamiento del dolor con analgésicos, antiinflamatorios, carbamazepina, gabapentina o pregabalina^{36, 37}.

En el caso de la hipoacusia súbita estarían indicados los corticoides.

En pacientes con vértigo grave o incapacitante está indicada la beta-histina.

Para tratar los síntomas gastrointestinales son comunes los anti-espasmódicos, los reguladores del tránsito y los antidiarreicos.

Específico: TRE ante la presencia de compromiso neurológico. La TRE debería iniciarse idealmente ante síntomas tempranos, en pacientes con dolor neuropático o con signos de disautonomía, y tardíamente para el caso de signos clínicos o estudios por imágenes patológicos que demuestren enfermedad cerebrovascular³⁸⁻⁴⁰.

Estudios complementarios como el Doppler transcraneano anormal (disminución de las velocidades de flujo y/o ausencia de la vasorreactividad Cerebral) o el Test de cuantificación sensitivo (QST) anormal podrían ser indicativos de TRE en ciertos casos.

Seguimiento (Tabla 2)

Cardiología

En la enfermedad de Fabry, la cardiopatía se caracteriza por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la progresión a insuficiencia cardíaca⁴¹⁻⁴⁴. Son frecuentes las alteraciones del ritmo cardíaco (arritmias) y representa la principal causa de muerte⁵.

Manifestaciones tempranas

Las manifestaciones tempranas se dan antes de los 35 años y se caracterizan por trastornos de la conducción con bradicardia, bloqueos y alteración en el intervalo PR (corto). A la vez, puede observarse HVI que, generalmente, es asintomática⁴¹.

Manifestaciones tardías

Síntomas

Posteriormente, aparecen cuadros anginosos con disnea, palpitaciones, mareos y síncope. Pueden aparecer edemas en miembros inferiores como consecuencia de fallo cardíaco.

Signos

La HVI condiciona disfunción diastólica del ventrículo izquierdo para luego progresar a fallo sistólico. Progresan los trastornos de conducción y alteraciones de la repolarización ventricular izquierda. También pueden observarse valvulopatías, especialmente insuficiencias, y dilatación de la raíz aórtica.

TABLA 2.- Seguimiento de la enfermedad de Fabry en neurología

	Basal	6 meses	Anual	a determinar
Examen físico	X	X	X	
Resonancia Magnética	X			X
Test de cuantificación sensitiva (QST)	X			X
Escalas de dolor (VAS, BPI) y calidad de vida	X	X		
Doppler transcraneano, PET, SPECT y Biopsia de piel				X

En la columna "a determinar" se colocan los estudios que se indicarán o repetirán según el criterio médico, o en el caso que el estudio previo resultara patológico.

Exámenes complementarios

ECG de 12 derivaciones (de preferencia con medición automática de parámetros)

Medición de índice y producto de Sokolov y la sumatoria y su producto de las amplitudes del QRS de 12 derivaciones.

Telerradiografía de tórax, frente y perfil.

Ecocardiograma en modo M y B

Medir espesores de la pared posterior y del septum interventricular

Índice de masa ventricular izquierda (IMVI) utilizando la fórmula de Devereux

Medición de diámetros cavitarios

Fracción de eyección

Medición de raíz aórtica y aorta ascendente.

Doppler pulsado y continuo

Evaluar patrón de llenado ventricular izquierdo

Presencia de insuficiencias valvulares

Doppler tisular

Valorar tiempos de contracción y relajación isovolumétricos; velocidades de contracción miocárdica y relajación (temprana y tardía).

Debería realizarse en la etapa basal y repetirse a los 6 meses. Luego, si los hallazgos son normales, se realizará una vez por año. Si son patológicos, se debería controlar cada 6 meses en pacientes sin cardiopatía evidente (prevención primaria) o una vez por año en pacientes con cardiopatía evidente.

Strain Rate

Se puede realizar como variante del Doppler tisular. Se deberá realizar una ecocardiografía Doppler a los 6 meses del último control, sólo si los hallazgos anatómicos o funcionales así lo requieren. De lo contrario, el control debe realizarse una vez por año.

Estudio de perfusión miocárdica con radioisótopos de reposo y esfuerzo o con apremio farmacológico: a realizarse en pacientes que presentan angor, disnea, alteraciones de la repolarización, disfunción ventricular

sistólica y/o trastornos segmentarios de la motilidad parietal por ecocardiograma.

Tomografía *multi-slice* coronaria o cinecoronariografía: en los casos en los que el estudio de perfusión miocárdica o de apremio farmacológico resulten patológicos.

Electrocardiograma ambulatorio de 24 horas Holter: en los casos que presenten palpitaciones, mareos o síncope, arritmias supra o ventriculares, trastornos de la conducción. Se recomienda calcular la variabilidad de la frecuencia cardíaca como expresión de disautonomía.

Estudio electrofisiológico: en los casos de trastornos de la conducción (pre-excitación, bloqueos AV de 2° y 3° grado), taquiarritmias supraventriculares (taquicardias paroxísticas, aleteo auricular, fibrilación auricular, etc.) y arritmias ventriculares malignas. En pacientes con patología respiratoria o cardiópatas graves debe realizarse prueba funcional respiratoria en todo pre-operatorio.

Resonancia magnética cardíaca para evaluar y medir fibrosis.

Tratamiento

Además de la medicación cardiovascular y medidas generales (dieta, actividad, evitar factores de riesgo) que pudieran ser utilizadas para el tratamiento de las arritmias, la cardiopatía isquémica y la hipertrofia ventricular izquierda, la sola presencia de signos y síntomas que demuestren compromiso cardíaco es indicación de Terapia de Reemplazo Enzimático^{42, 44}.

Se debe evaluar la necesidad de iniciar Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) en forma temprana, antes del desarrollo de una fibrosis miocárdica, ya que ésta genera un compromiso cardíaco irreversible. Además, la TRE pierde efectividad cuando ya se ha desarrollado fibrosis miocárdica⁴¹⁻⁴⁴. Por lo tanto, es importante identificar este tipo de alteraciones con métodos complementarios, incluso en pacientes asintomáticos.

Seguimiento (Tabla 3)

TABLA 3.– Seguimiento de la enfermedad de Fabry en cardiología

	Basal	6 meses	Anual	Bianual	A determinar
Anamnesis	X	X			
Examen físico	X	X			
ECG	X	X			X
Rx Tórax	X			X	
Eco Doppler	X	X*	X		
Funcional respiratorio	X				X

X*: se deberá realizar una Ecocardiografía Doppler a los 6 meses del último control, sólo si los hallazgos anatómicos o funcionales así lo requieran, si no el control será 1 vez por año.

Rx: radiografía

Nefrología

En la enfermedad de Fabry, la nefropatía se caracteriza por la presencia de proteinuria y la progresión a insuficiencia renal⁴⁵. Es más frecuente y precoz en el hombre⁴⁶. De hecho, la mitad de los pacientes varones presentan compromiso renal a los 35 años y la totalidad de ellos a los 60 años⁴⁷. Las mujeres también pueden desarrollar nefropatías (entre el 30% y el 50%). Si bien se observa con una frecuencia menor, puede tener igual gravedad que en los hombres (mujeres en diálisis)⁴⁸.

El marcador inicial de nefropatía es la microalbuminuria⁴⁹.

Manifestaciones clínicas

El comportamiento clínico es el de una glomerulopatía.

Proteinuria: es de rango variable y está presente incluso desde la adolescencia. Clásicamente, aparece en el paciente adulto y es la expresión más frecuente de daño renal.

Hematuria microscópica: en menos del 20% de los pacientes.

Síndrome nefrótico completo: si bien la proteinuria con rango nefrótico puede darse en el 20% de los pacientes aproximadamente, rara vez aparece un síndrome nefrótico completo.

En el caso de los pacientes con síndrome nefrótico o rápido deterioro de la función renal, debe considerarse la posibilidad de otra etiología o causa sobrepuesta⁵⁰⁻⁵².

Al igual que en otras glomerulopatías proteinúricas, se cree que la persistencia y la gravedad de la proteinuria condicionan la evolución.

Desde la semiología nefrológica, se pueden hallar edemas (variables), orina turbia y espumosa.

También puede presentarse como una tubulopatía o puede haber coexistencia con el cuadro glomerular.

Isostenuria, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal (cuando no existe sospecha alguna, todos estos son casos difíciles de diagnosticar).

Es una nefropatía progresiva que puede evolucionar a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y, de este modo, requerir la sustitución de la función renal (diálisis o trasplante)^{53, 54}.

Pueden observarse estados de hiperfiltración glomerular antes de la caída del filtrado glomerular (estadio I).

Por lo general, se espera que la insuficiencia renal progrese a diálisis alrededor de la cuarta década de vida. Es infrecuente antes de los 18 años, aunque se han descrito casos de pacientes de 20 años.

La mitad de los hombres desarrollan fallo renal estadio III a los 43 años y a los 53 años la mitad se encuentra en estadio V.

Puede haber fallo renal sin proteinuria en el 10% de los hombres y en el 30% de las mujeres en estadio III de IRC.

Hipertensión arterial (HTA)⁵⁵.

Afecta al 20% de los pacientes. El 60% de los pacientes que desarrollan HTA tienen una creatinina mayor que 1.5 mg.

La HTA es más grave a medida que progresa la IRC⁵⁶.

Diagnóstico

Debe sospecharse enfermedad de Fabry en toda glomerulopatía y/o tubulopatía familiar con historia familiar de coronariopatía, accidente cerebrovascular (ACV), IRC (diálisis o trasplante renal) o falla renal crónica de origen desconocido con manifestaciones características de la enfermedad (angioqueratomas, acroparestesias, hipohidrosis, HVI).

Estudios complementarios

Laboratorio: inicial y en el seguimiento (si la función renal es normal, cada 6 meses, para el caso de IRCT según el estadio)

En sangre: hemograma, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, ionograma.

En orina de 24 horas: creatinuria y proteinuria. *Clearance* de creatinina (medida o estimada por fórmula MDRD).

Ante sospecha de tubulopatía, en orina de 24 horas: calcio, fósforo, ácido úrico, ionograma, etc.

Ecografía inicial: muestra cambios relacionadas con el tiempo de evolución (IRC), o descarta otras patologías.

Mayor incidencia de quistes parapiélicos que en la población general⁵⁷.

La repetición y la periodicidad quedan a criterio de cada caso.

Biopsia renal (PBR)

No es necesaria para el diagnóstico de la enfermedad, aunque es posible diagnosticarla a través de una PBR en el estudio de una glomerulopatía. La biopsia podría realizarse para valorar la presencia y el grado de compromiso renal. En ese último caso aporta datos para el pronóstico.

Muestra cambios característicos de la enfermedad: microscopía óptica (células espumosas), microscopía electrónica (cuerpos lamelares o con aspecto de cebra), depósito de GB3 característico con tinciones especiales⁵⁸⁻⁶⁰.

También puede revelar datos inespecíficos: esclerosis glomerular focal y segmentaria, nefroangioesclerosis (estadios tardíos), daño tubulo-intersticial.

Ausencia de tinción positiva con inmunofluorescencia.

Tratamiento

Medidas generales que tienen indicación según el caso, entre ellas, dieta hipoproteica y/o hiposódica, balance hidrosalino con hiperhidratación y/o diuréticos, utilización de antihipertensivos y/o antiproteinúricos (IECA, ARA)⁶¹.

En casos de insuficiencia renal terminal está indicada la terapia de sustitución renal con hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante.

Terapéutica específica: TRE

Se debe comenzar con TRE en todos los hombres desde la aparición de microalbuminuria.

En el caso de la mujer, debe iniciarse la TRE ante la presencia de proteinuria o en el caso de persistencia de la microalbuminuria, a pesar de las medidas generales (dieta, antiproteinúricos). Considerar hiperfiltración si hay otros síntomas (cardíacos, neurológicos, calidad de vida).

Las dos variables nefrológicas que inciden en la respuesta renal a la TRE tienen que ver con el grado de proteinuria y el estadio de insuficiencia renal al comenzar el tratamiento. Los pacientes que mejor responden a la TRE son aquellos que tienen proteinuria menor a 1 g/24 horas y se encuentran en los estadios iniciales de la IRCT (I-II)⁶².

La TRE puede indicarse o continuarse en pacientes en diálisis (hemodiálisis- diálisis peritoneal continua ambulatoria [DPCA]) o trasplante renal, con el fin de proteger otros órganos blanco^{63, 64}.

Seguimiento (Tabla 4)

Dermatología

Manifestaciones dermatológicas

Angioqueratomas: comienzan en la infancia o la adolescencia. Por lo general, se encuentran agrupados en la región glútea, la región umbilical, los muslos y los genitales; aumentan su tamaño y número con el paso del tiempo⁶⁵⁻⁶⁷.

Los angioqueratomas diseminados son altamente sugestivos, pero no son patognomónicos de la enfermedad de Fabry. La biopsia se realiza para descartar diagnósticos diferenciales de los mismos. El reconocimiento de estos signos es vital para el diagnóstico y el tratamiento precoz de la enfermedad^{65, 66, 68} (Fig. 3).

Telangiectasias en mucosas y piel

Telangiectasias a predominio en rostro, labios y mucosa oral⁶⁶.

Alteraciones en la sudoración

La hipohidrosis o la anhidrosis son frecuentes, provocan piel seca, intolerancia al calor o al ejercicio y fiebre de origen desconocido⁶⁵. También pueden disminuir la producción de lágrimas y saliva⁶⁷.

Otras manifestaciones menos frecuentes: linfedema, disminución del vello corporal, alopecia difusa, hiperhidrosis^{65, 66}.

Estudios mandatorios

Examen dermatológico realizado por médico especialista con la debida consignación de la extensión de los angioqueratomas^{66, 69}.

Iconografía corporal total⁷⁰.

Estudios opcionales

La biopsia de piel se puede realizar antes del tratamiento y anualmente; se toma una muestra de angioqueratoma y de piel sana. Cabe destacar que la misma es útil solo si es interpretada por un patólogo experto en la enfermedad⁶⁸⁻⁷⁰.

Durante el tratamiento se puede evaluar la mejoría del depósito de glicosfingolípidos con microscopía electrónica⁶⁸.

Seguimiento

Examen dermatológico anual⁶⁹.

Iconografía corporal anual⁷⁰.

Oftalmología

Manifestaciones oftalmológicas

Diagnósticas⁷¹⁻⁷⁵

córnea verticilada

tortuosidad vascular conjuntival y retinal

catarata subcapsular

Morbilidad

Fenómenos oclusivos retinianos

Estudios complementarios

Ojo externo

Búsqueda de alteraciones vasculares conjuntivales: presencia/ausencia de flexuosidad vascular (vasos en "omega"), presencia/ausencia de telangiectasias

Examen en lámpara de hendidura

Presencia/ausencia de córnea verticilada: presencia/ausencia de cataratas.

TABLA 4.- Seguimiento de la enfermedad de Fabry en nefrología

	Basal	6 meses	Anual	A determinar
Examen físico	X	X		
Análisis	X	X		
Ecografía renal	X			X
Biopsia Renal				X

En la columna "a determinar" se colocan los estudios que se indicarán o repetirán según el criterio médico.

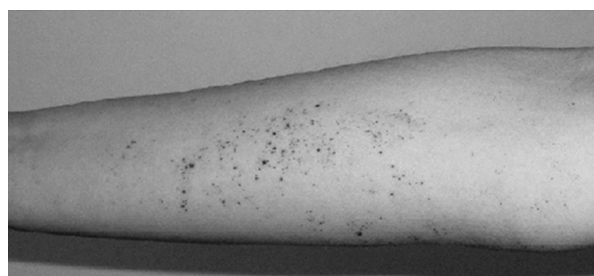


Fig. 3.- Angioqueratoma. Los angioqueratomas se manifiestan como pápulas rojo violáceas que no desaparecen con la presión.

Examen de fondo de ojos
Presencia/ausencia de flexuosidad vascular (arteria/venosa).

Seguimiento

El examen debe ser anual, tanto en varones como mujeres, adultos y niños, pacientes en TRE o no^{76, 77}.

Otorrinolaringología

Manifestaciones otorrinolaringológicas

Las manifestaciones otorrinolaringológicas de la enfermedad de Fabry comprenden aquellas derivadas del compromiso del oído interno, tanto del laberinto anterior (audición) como del laberinto posterior (equilibrio)^{78, 79}.

Hipoacusia

Tipo perceptiva o neurosensorial, unilateral o bilateral, progresiva o de instalación súbita (en el lapso de 72 horas), de grado leve a grave. No presenta un perfil audiométrico patognomónico y puede comprometer las frecuencias agudas o ser pantonal (todas las frecuencias)⁸⁰.

Acúfenos.

Unilaterales o bilaterales, esporádicos o permanentes, de tonalidad aguda.

Vértigo.

Se observa en crisis espontáneas de breve duración. Está asociado a la pérdida auditiva. Se presenta con sordera súbita en frecuencias agudas.

Ataxia y oscilopsia por compromiso vestibular bilateral con o sin compromiso auditivo.

Estudios mandatorios

Examen clínico otorrinolaringológico

Audiometría tonal

Logaudiometría

Estudios opcionales

Acufenometría

Impedanciometría

Timpanometría

Videonistagmografía con test ópticos y calóricos

Potenciales evocados miogénicos vestibulares

En niños menores de 5 años:

Exámenes mandatorios

Otoemisiones acústicas (OEA)

Impedanciometría

Timpanometría

Exámenes opcionales^{81, 82}

Potenciales evocados de tronco cerebral (PEAT)

Seguimiento

Los pacientes con enfermedad de Fabry, con o sin manifestaciones otorrinolaringológicas, serán evaluados cada 12 meses, en principio, solo con audiometría y logoa-

diometría, salvo que otra manifestación clínica indique la necesidad de agregar otro tipo de estudio⁸¹⁻⁸³.

Enfermedad de Fabry en pediatría

La enfermedad de Fabry muestra una morbilidad significativa desde el nacimiento hasta los 18 años. La edad promedio de inicio de los síntomas es 6.7 ± 3.4 años en varones y 7.8 ± 4.5 años en las niñas^{13, 14}. Las manifestaciones más frecuentes en este grupo son:

los síntomas neuropáticos, 60-80%^{13, 14}

los síntomas gastrointestinales, 40-60%^{13, 14}

Ambos afectan la calidad de vida⁸⁴. El tinnitus es otro de los síntomas prevalentes en la infancia. Debe recordarse su probable asociación con formas graves⁸⁵, al igual que la presencia de tortuosidad vascular en la retina y en la conjuntiva⁸⁶; vértigo, fatiga y angioqueratomas, 40%⁸⁷.

Aunque el accidente cerebrovascular (ACV), la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), responsables de la reducida expectativa de vida de los pacientes adultos con Fabr, no se han observado en niños, se han reportado signos de compromiso de éstos órganos diana (proteinuria, caída del FG, arritmias, hipertrofia VI, compromiso isquémico microvascular en RMN), indicando compromiso precoz^{13, 14} (Tabla 5).

Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico en pediatría no se diferencian de lo considerado en el apartado correspondiente.

Seguimiento

Todo paciente pediátrico de reciente diagnóstico debe ser estudiado en forma multidisciplinaria con el mismo esquema de estudios que un paciente adulto por las respectivas especialidades pediátricas. Las variaciones sugeridas para este grupo etario son:

Modificar: filtrado glomerular estimado (FGe): (Talla (cm) x Cte)/Cr_p. Siendo la Constante (Cte.) 0.413, si la creatinina es medida por método enzimático (Schwartz 09)⁸⁸, o 0.55 para niños y adolescentes mujeres y 0.70 para adolescentes varones si es medida la creatinina con técnica de Jaffe o colorimétrica (Schwartz 87)⁸⁹. Valor normal: 110 a 140 ml/min/1.73m².

Adequar: valor de la microalbuminuria a la superficie corporal

Utilizar: escala de calidad de vida para pediatría: CHQ-PF50 en menores de 10 años y CHQ-CF87 en mayores de 10 años

Evaluación psicosocial del niño y su familia

Edad ósea

Escalas de dolor para edad pediátrica³⁴: recomendamos el inicio de controles periódicos a partir del momento en que se realiza el diagnóstico de la enfermedad.

TABLA 5.– Manifestaciones iniciales de la enfermedad de Fabry

Neurológicas	Acroparestesias
Intolerancia al calor y al frío	
ORL	Tinnitus, pérdida auditivas, vértigo
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal
Diarrea, constipación	
Saciedad precoz, plenitud postprandial	
Piel	Angioqueratomas
Hipo / Anhidrosis	
Oftalmológicas	Vasculopatía retiniana / conjuntival
Opacidades corneales (“Córnea verticillata”)	
Renales	Isostenuria
Hiperfiltración	
Albuminuria en rango patológico / proteinuria	
Cardiovasculares	Alteraciones ECG (PR corto)
Arritmias	
Falta de variabilidad en la frecuencia cardíaca	
Insuficiencia valvular	
Sistémicos	Fiebre recurrente sin foco
Retraso pondoestatural	
Depresión	

ORL: otorrinolaringológicas; ECG: electrocardiograma.

Tratamiento

En un pasado reciente las medidas terapéuticas para la enfermedad de Fabry incluían la utilización de analgésicos para atenuar el dolor, antiproteínúricos y terapias de reemplazo renal (diálisis y trasplante) para la nefropatía, el uso de antiarrítmicos, marcapasos y otras medicaciones para la cardiopatía.

Afortunadamente con el nuevo milenio, desde el año 2001, llegó la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE), convirtiéndose hasta la fecha en el único tratamiento específico con que cuenta la enfermedad.

Las medidas sintomáticas más utilizadas en la actualidad incluyen a los IECA y ARA II en los pacientes con proteinuria, los antiagregantes y las estatinas en el control de factores de riesgo trombótico y vascular y la utilización de carbamazepina y gabapentina para el dolor, además de la amplia variedad de medicación cardiológica. Todas estas indicaciones son complementarias y suplementarias a la TRE.

Se espera en un futuro no tan lejano que las posibilidades terapéuticas puedan ampliarse con nuevas moléculas como las chaperonas (actuarían modulando la enzima defectuosa) o la terapia génica.

Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

Terapias de reemplazo enzimático disponibles: agalsidasa alfa y agalsidasa beta

Actúan sustituyendo a la alfa-Gal, posibilitando la hidrólisis de la Gl3 al separar un residuo de galactosa terminal de la molécula, con reducción de su acumulación en los tejidos.

Ambas fueron aprobadas sobre la base de algunos objetivos primarios subrogantes de la enfermedad, como la mejoría sintomática del dolor, la disminución de los depósitos endoteliales y tisulares de gb3 y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

No se unen a proteínas plasmáticas. No requieren ajuste en la insuficiencia hepática ni en la insuficiencia renal^{90,91}.

Con más de 10 años de uso las dos TRE han demostrado ser efectivas, seguras y bien toleradas. Difieren en la fuente de obtención, en la dosis y en el tiempo de infusión.

Para el caso que ocurra una reacción de hipersensibilidad alérgica se debe interrumpir inmediatamente la infusión e instaurar tratamiento con antihistamínicos y corticoides.

En pacientes estables, con buena tolerancia a la medicación y en condiciones socio-ambientales adecuadas, debe considerarse la posibilidad de instaurar la terapia en el domicilio⁹².

La presencia de compromiso orgánico sintomático o la evidencia de disfunción orgánica en estudios complementarios refuerzan la indicación de iniciar la TRE. En la actualidad estudios como el Doppler transcraneano o el ecocardiograma con Doppler tisular pueden demostrar disfunción temprana.

En los varones asintomáticos la TRE puede ser considerada a partir de la edad escolar, aunque el momento preciso de inicio debe surgir de un consenso entre el equipo médico, la familia y el paciente^{15,93,94}. Para ello es importante considerar la gravedad de la enfermedad en familiares.

Si bien, hasta la fecha, no hay consenso mundial sobre cuál es el momento ideal para iniciar la TRE, y siendo la

enfermedad de Fabry una enfermedad de depósito, de carácter progresivo, que puede generar daños irreversibles⁹⁵, este grupo se inclina por la instauración precoz del tratamiento (Fig. 4).

En conclusión, la enfermedad de Fabry es una enfermedad heterogénea y aparentemente poco frecuente. En su diagnóstico y tratamiento intervienen múltiples especialistas, motivo por el cual debe utilizarse un enfoque multidisciplinario.

La TRE, el tratamiento específico para esta enfermedad, ha demostrado cambiar la historia natural de la enfermedad. Por ello, es necesario mejorar las condiciones referentes al diagnóstico, el tratamiento y los controles de estos pacientes que existen en la actualidad en nuestro medio.

Asimismo, es necesario establecer normas para los estudios que se realizan en estos pacientes, con el objetivo de optimizar criterios en relación con el diagnóstico, determinar cuándo debe empezarse el tratamiento específico, establecer la eficacia terapéutica, etc.

Por todo lo expuesto anteriormente, los profesionales que han participado en la confección de estas guías, todos ellos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad, deciden aunar criterios que sirvan como una herramienta útil para todos los profesionales que asisten a pacientes con enfermedad de Fabry. Sus objetivos son, entre otros, difundir el conocimiento de los diferentes aspectos de la enfermedad de Fabry en el ámbito de la República Argentina y, para ello, desarrollar una acción integradora entre los diferentes componentes del equipo de salud que intervienen en esta enfermedad, así como ofrecer a la Seguridad Social los elementos que estas guías brindan para perfeccionar los conocimientos de esta patología poco frecuente.

Por lo tanto, nuestra intención es que estas guías sean de utilidad para médicos clínicos que reciben los casos de estos pacientes, así como para cardiólogos, dermatólogos, nefrólogos, neurólogos, oftalmólogos, pediatras, etc. Creemos que haber logrado este consenso, plasmado en guías, entre los diferentes expertos del país, poniendo al día los conocimientos sobre la enfermedad, su diagnóstico, las manifestaciones clínicas tanto en la población de pacientes pediátricos como en los paciente adultos, permite mejorar el enfoque global de la enfermedad de Fabry.

Asimismo, como objetivos específicos, estas guías pretenden analizar la información local e internacional sobre la enfermedad de Fabry que redundara en beneficio de mayor conocimiento, con el propósito fundamental de mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como de formular un diagnóstico temprano de la enfermedad, permitir el inicio precoz de la TRE, evitar la progresión de la enfermedad y el daño de los órganos blanco que, de otra manera, conducen a una enfermedad crónica e invalidante, establecer en forma consensuada las normas para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la

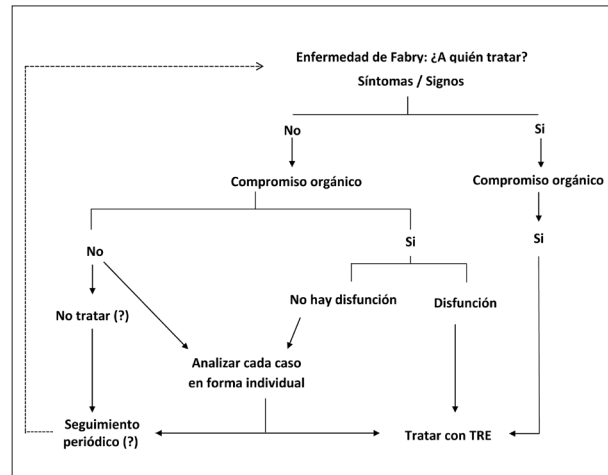


Fig. 4.- Algoritmo terapéutico propuesto

enfermedad de Fabry, tratando de seguir estas pautas para su aplicación en la República Argentina.

En cada uno de los diferentes grupos de trabajo correspondientes a cada especialidad (cardiología, neurología, nefrología, etc.), los expertos han trabajado sobre los aspectos inherentes a las manifestaciones propias de dicha especialidad, actualizando los procedimientos diagnósticos idóneos a emplear, estudios específicos y pruebas de laboratorio y complementarios que ayudan a estudiar a estos pacientes.

Agradecimientos: Los coordinadores de estas guías, queremos agradecer profundamente a los diferentes profesionales que integraron los grupos de trabajo, ya que, sin su valiosa participación, no hubiese sido posible realizar este documento.

El servicio de redacción y edición médica fue sostenido por Shire HGT Argentina. Los autores agradecen a las empresas Genzyme Argentina y Shire HGT Argentina por el soporte económico para la organización de las reuniones de los autores y coordinadores de las guías.

Al Dr. Gustavo Ibarra y su equipo de Agencia Médica por el servicio de redacción y edición médica de este manuscrito.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
2. 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.
3. Fujii H, Kono K, Goto S, et al. Prevalence and cardiovascular features of Japanese hemodialysis patients with Fabry disease. *Am J Nephrol* 2009; 30: 527-35.
4. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease. Perspectives from 5 Years of FOS. *Oxford Pharma Genesis*; 2006. Chapter 19.
5. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, et al. FOS Investigators. Natural course of Fabry diseases: changing pattern of causes of death in FOS - the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009; 46: 548-52.
6. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11: 790-6.

7. Desnick RJ, Allen YK, Desnick S, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotas and heterozygotas. a-Galactosidase A activities in plasma, serum, urine and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 157-71.
8. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 19596.
9. Kleijer WJ, Hussaarts-Odijk LM, Sachs ES, Jahoda MG, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat Diagn* 1987; 7: 28387.
10. Young E, Mills K, Morris P, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr* 2005; 94: 51-4.
11. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2812-17.
12. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 100: 257-61.
13. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95: 86-92.
14. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry Disease in 352 paediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008; 64: 550-55.
15. Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1355-63.
16. Møller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 95-106.
17. Dutsch M, Marthol M, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J. Clin Neurophysiol* 2002; 19: 575-86.
18. Liguori R, Di Stasi V, Bugiardini E, et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2010; 41: 409-12.
19. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011; 27: 11-61.
20. Biegstraaten M, Hollak CE, Bakkers M, Faber CG, Aerts JM, van Schaik IN. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 135-41.
21. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, et al. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2002; 26: 622-9.
22. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr* 2010; 156: 828-31.
23. Zarate YA, Hopkin RJ. Lysosomal Storage Disease 3. Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372: 1427-35.
24. Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M; FOS Investigators. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet* 2012; 81: 485-90.
25. Politei JM. Stroke in Fabry disease. More than a simple stenosis. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 467-71.
26. Fellgiebel A, Keller I, Martus P, et al. Basilar artery diameter is a potential screening tool for Fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 294-99.
27. Fellgiebel A, Müller M, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 791-95.
28. U. Feldt-Rasmussen. Fabry Disease and Early Stroke. *Research and Treatment* 2011; 1-7.
29. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry Stroke. 2009; 40: 788-94.
30. Reisin RC, Romero C, Marchesoni C, et al. Brain MRI findings in patients with Fabry disease. *J Neurol Sci* 2011; 305: 41-4.
31. Mehta A, Ginsberg L. FOS Investigators. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 24-7.
32. Azevedo E, Mendes A, Seixas D, et al: Functional transcranial Doppler: presymptomatic changes in Fabry disease. *Eur Neurol* 2012; 67: 331-7.
33. Fellgiebel A, Albrecht J, Dellani PR, Schermuly I, Stoeter P, Müller MJ. Quantification of brain tissue alterations in Fabry disease using diffusion-tensor imaging. *Acta Paediatr Suppl* 2007; 96: 33-6.
34. Cleeland CS. Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 439: 43-7.
35. Oliveira FL, Alegra T, Dornelles A, et al. Quality of life of Brazilian patients with Gaucher disease and Fabry disease. *JIMD Rep* 2013; 7: 31-7.
36. Ries M, Mengel E, Kutschke G, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 413-4.
37. Filling-Katz MR, Merrick HF, Fink JK, Miles RB, Sokol J, Barton NW. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology* 1989; 39: 598-600.
38. Hilz MJ, Brys M, Marthol M, Stemper B, Dutsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A delta, and A beta nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 62: 1066-72.
39. Schiffmann R, Floeter M K, Dambrosia J M, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003; 28: 703-10.
40. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010; 12: 668-79.
41. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003; 24: 2151-55.
42. Beer M, Weidemann F, Breunig F, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1515-18.
43. Niemann M, Herrmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 592-601.
44. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119: 524-9.
45. AADELFA (Asociación Argentina de estudio de enfermedad de Fabry y otras enfermedades lisosomales). Evaluation of patients with Fabry disease in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 37-43.
46. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Suppl 2):139-43.
47. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 122-38.
48. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43: 347-52.
49. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006; 118: 924-32.
50. Singh HK, Nickleit V, Kriegsmann J, et al. Coexistence of Fabry's disease and necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 73-9.
51. Shimazu K, Tomiyoshi Y, Aoki S, Sakemi T, Sugihara H. Crescentic glomerulonephritis in a patient with heterozygous Fabry's disease. *Nephron* 2002; 92: 45658.

52. Kriegsmann J, Otto M, Wandel E, et al. Fabry's disease, glomerulonephritis with crescentic and granulomatous interstitial nephritis. Case of one family [en Alemán]. *Pathologe* 2003; 24: 439-43.
53. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 11: 4-20.
54. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61: 249-55.
55. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 9: 1600-7.
56. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens* 2006; 19: 782-7.
57. Ries M, Bettis KE, Choyke P, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66: 978-82.
58. Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal involvement in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 2003; 16: 310-3.
59. Sessa A, Toson A, Nebuloni M, et al. Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 2002; 15: 109-12.
60. Gubler MC, Lenoir G, Grunfeld JP, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978; 13: 223-35.
61. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Sustained reduction in proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2609-17.
62. Ferriozzi S, Torras J, Cybulla M, et al. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 60-9.
63. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000; 69: 2337-9.
64. Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Chronic renal failure, dialysis, and renal transplantation in Anderson-Fabry disease. *Semin Nephrol* 2004; 24:532-6.
65. Lidove O, Jaussaud R, Aractingi S. Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy. En: Metha A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: *Oxford PharmaGenesis* 2006. Capítulo 24.
66. Germain DP. Fabry Disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
67. Hughes DA, Ramaswan U, Elliot P, et al. Guidelines for the diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. En: http://www.dh.gov.uk/en/PublicationsandStatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4118404. Consultado el 3/12/2012.
68. Thurberg BL, Randolph Byers H, et al. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease by repeated skin biopsies. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 900-8.
69. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004; 65: 299-307.
70. Amartino H, Politei J, Cabrera G, Ravskovsky G. Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry (1ª parte) Grupo Argentino de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry (GADYTEF) *Experiencia Médica* 2008; 26: 50-9.
71. Fabry J. Einbeitragzurkenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis. (Purpura haemorrhagica Hebrae). *Arch Derm-Syph* 1898; 43: 187.
72. Anderson J. W. A case of Angiokeratoma. *British J Derm* 1898; 10: 113.
73. Weicksel J. Angiokeratoma universalis. *Deutch Med Wschr* 1925; 51: 898.
74. Grace EV. Diffuse Angiokeratosis (Fabry's Disease). *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 139.
75. Rahman AN. The ocular manifestations of Hereditary Dystopic Lipidosis (Angiokeratoma Corporis Diffusum Univ.). *Arch Ophthalmol* 1963; 69: 708.
76. Rozenfeld PA, Croxatto O, Ebner R, et al. Immunofluorescent detection of globotriosylceramide deposits in conjunctival biopsies of Fabry disease patients. *Exp Ophthalmol* 2006; 34: 689-94.
77. Sodi A., Ioannidis AS, Metha A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease; Data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210-4.
78. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry Disease-Often Seen, Rarely Diagnosed *Dtsch ArzteblInt* 2009; 106: 440-7.
79. Sergi B, Conti G. Hearing loss in a family affected by Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 370-4.
80. Germain DP, Avan P, Chassaing A, et al. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two consecutive hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002; 3: 10-20.
81. Sergi B, Conti G, Paludetti G. Interdisciplinary Study Group on Fabry Disease. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010; 30: 87-93.
82. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 739-44.
83. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 8-17.
84. Ries M, Gupta S, Moore DF, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115: 344-55.
85. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U; FOS Investigators. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 739-44.
86. Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1602-5.
87. Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D: Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 189-96.
88. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 629-37.
89. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90.
90. Replagal, INN-agalsidase alfa - Europa. En: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf. Consultado el 30/08/2012.
91. Replagal, INN-agalsidase alfa - Europa En: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf. Consultado el 30/08/2012.
92. Kisinovsky I, Cáceres G, Coronel C, Reisin R. Home infusion program for Fabry disease: experience with agalsidase alfa in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 31-4.
93. Christine M, Wilcox WR, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539-48.
94. Ramaswami U, Parini R, Kampmann C, Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 605-11.
95. Vedder AC, Strijland A, Weerman MA, et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 106-11.