



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Caracterización fisiológica de la neuropatía de pequeñas fibras en portadores de la Enfermedad de Fabry**

**Sandra Milena Castellar Leones**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Física y Rehabilitación  
Bogotá, D.C. Colombia  
2017

# **Caracterización fisiológica de la neuropatía de pequeñas fibras en portadores de la Enfermedad de Fabry**

**Sandra Milena Castellar Leones, MD.**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Medicina Física y Rehabilitación**

Director:

Jorge Arturo Díaz Ruiz, MD.  
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación.

Codirector:

Fernando Ortiz Corredor, MD.  
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación.

Línea de Investigación:  
Neurorehabilitación

Grupo de Investigación:  
Centro de Investigación en Fisiatría y Electrodiagnóstico, CIFEL

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Física y Rehabilitación  
Bogotá, D.C. Colombia  
2017

*“Las fuerzas naturales que se encuentran dentro de nosotros son las que verdaderamente curan las enfermedades”.*

*Hipócrates*



## **Agradecimientos**

A Dios, por permitirme lograr mis objetivos.

A mis hijos Luis Rafael y Alejandro Rafael, por ser el motor que me impulsa todos los días.

A mis padres, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

Al mis profesores Dr. Jorge Arturo Díaz y Dr. Fernando Ortiz Corredor, a quienes respeto, admiro y agradezco el apoyo y confianza durante toda mi especialización.



## Resumen

**Introducción:** La Enfermedad de Fabry es un desorden genético del catabolismo de los glicoesfingolípidos. Está causada por el déficit de la enzima alfa galactosidasa A, lo que conlleva al almacenamiento lisosomal de globotriaosilceramida. El almacenamiento de esta sustancia en los nervios periféricos puede provocar neuropatía de pequeña fibra.

**Objetivo:** Determinar el resultado de la prueba cuantitativa sensorial en individuos portadores de la Enfermedad de Fabry para caracterizar fisiológicamente la presencia de neuropatía de pequeña fibra en este grupo poblacional.

**Materiales y Métodos:** Se evaluaron 33 mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry y 33 mujeres sanas con características demográficas parecidas. A todos los individuos se les realizó la prueba cuantitativa sensorial en el miembro superior e inferior. A las portadoras de la Enfermedad de Fabry se les realizó una evaluación de síntomas de neuropatía de pequeña fibra por medio del cuestionario de síntomas sensitivos neuropáticos positivos (positive neuropathic sensory symptoms, PNSS). Se compararon los resultados de la prueba cuantitativa sensorial entre los dos grupos. Se estableció la correlación entre la prueba cuantitativa sensorial y los síntomas de neuropatía de pequeña fibra.

**Resultados:** Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los resultados de las pruebas de vibración, calor y dolor inducido por calor en el miembro inferior entre los portadores de la Enfermedad de Fabry y el grupo control ( $p=0.008$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.04$  respectivamente). Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la intensidad del dolor quemante manifestado y el umbral sensitivo de dolor por calor en el miembro inferior ( $p=0.018$ ,  $r=-0.48$ ). Así mismo, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la intensidad del dolor al ser rozado o tocado manifestado y el umbral sensitivo de dolor por calor en miembro inferior ( $p=0.006$ ,  $r=-0.49$ ).

**Conclusión:** Los individuos portadores de la Enfermedad de Fabry presentan pruebas cuantitativas sensoriales anormales que se correlacionan con los síntomas sensitivos, condicionando una neuropatía de pequeña fibra longitud dependiente.

**Palabras clave:** Prueba Cuantitativa Sensorial, Enfermedad de Fabry, Neuropatía de Pequeña Fibra.

## Abstract

**Introduction:** Fabry Disease is a genetic disorder of the catabolism of glycosphingolipids. It is caused by the deficiency of the enzyme alpha galactosidase A, which leads to the lysosomal storage of globotriaosilceramide. The storage of this substance in the peripheral nerves can cause small fiber neuropathy.

**Objective:** To determine the results of the quantitative sensory test in women heterozygous with Fabry disease in order to characterize the presence of small fiber neuropathy in this population group.

**Methods:** We evaluated 33 women heterozygous with Fabry disease and 33 healthy women, with similar demographic characteristics. All individuals underwent quantitative sensory testing in the upper and lower limbs. The women with Fabry Disease were evaluated for symptoms of small fiber neuropathy using the Positive Neuropathic Sensory Symptoms (PNSS) questionnaire. The results of the quantitative sensory test between the two groups were compared. The correlation between the sensorial quantitative test and the symptoms of small fibers neuropathy was established.

**Results:** A statistically significant difference was found in the results of vibration, heat and heat-induced pain tests in the lower limb between Fabry Disease carriers and the control group ( $p = 0.008$ ,  $p = 0.017$ ,  $p = 0.04$  respectively). A statistically significant correlation was found between the intensity of burning pain manifested and the sensory threshold of heat-induced pain in the lower limb ( $p = 0.018$ ,  $r = -0.48$ ). Likewise, a statistically significant correlation was found between the severity of the pain when being brushed or touched and the sensitive threshold of heat-induced pain in lower extremity ( $p = 0.006$ ,  $r = -0.49$ ).

**Conclusion:** Individuals with Fabry Disease carriers present abnormal quantitative sensory tests that correlate with sensory symptoms, conditioning a small fiber neuropathy length-dependent.

**Key words:** Quantitative Sensory Test, Fabry's Disease, Small Fiber Neuropathy.



# Contenido

	Pág.
Resumen .....	VII
Lista de figuras.....	X
Lista de tablas .....	XI
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XIII
Introducción .....	1
<b>1. Planteamiento del problema.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Justificación .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>9</b>
<b>4. Marco teórico.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Materiales y métodos .....</b>	<b>15</b>
5.1    Diseño.....	15
5.2    Población .....	15
5.3    Criterios de inclusión .....	15
5.4    Evaluación clínica.....	16
5.5    Examen cuantitativo .....	16
<b>6. Análisis estadístico.....</b>	<b>17</b>
<b>7. Resultados.....</b>	<b>19</b>
7.1    Características demográficas: .....	19
7.2    Resultados de la prueba cuantitativa sensorial:.....	20
7.3    Correlación entre las preguntas del cuestionario PNSS y la prueba cuantitativa sensorial: .....	20
<b>8. Discusión .....</b>	<b>23</b>
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>A. Anexo: Formato autorización consentimiento informado.....</b>	<b>26</b>
<b>B. Anexo: Cuestionario de síntomas neuropáticos positivos, PNSS.....</b>	<b>30</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>31</b>

## Lista de gráficas

	<b>Pág.</b>
<b>Gràfica 1:</b> Correlaciòn entre dolor quemante y umbral de dolor 0,5 en miembro inferior. .....	21
<b>Gràfica 2:</b> Correlaciòn entre dolor al ser tocado o rozado y umbral de dolor 0,5 en miembro inferior.....	22

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1:</b> Características demográficas del grupo control y mujeres portadores de la Enfermedad de Fabry.....	19
<b>Tabla 2:</b> Resultados de la prueba cuantitativa sensorial.....	20

## Lista de Símbolos y abreviaturas

1. A- $\alpha$ : Agalsidasa alfa
2. A- $\beta$ : Agalsidasa beta
3.  $\alpha$ -Gal A: Enzima alfa galactosidasa A
4. ACOPEL: Asociación colombiana de pacientes con enfermedad lisosomal
5. CASE IV: Sistema asistido por computador versión IV
6. CIFEL: Centro de investigación en fisiatría y electrodiagnóstico
7. EF: Enfermedad de Fabry
8. GL-3: Globotriaosilceramida
9. JND: Just noticeable differences (diferencia apenas perceptible)
10. PNSS: Positive neuropathic sensory symptoms (síntomas sensitivos neuropáticos positivos)
11. QST: Quantitative sensory testing (prueba cuantitativa sensorial)
12. TFG: Tasa de filtración glomerular
13. TRE: Terapia de reemplazo enzimático

# Introducción

La Enfermedad de Fabry (EF) es un desorden genético hereditario raro del catabolismo de los glicoesfingolípidos. Está causada por el déficit de la enzima alfa galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), lo que conlleva al almacenamiento lisosomal de globotriaosilceramida (GL-3) (Üçeyler N, 2016). El almacenamiento de la GL-3 se produce en varios tejidos, entre ellos vasos sanguíneos, riñones, miocardio, sistema nervioso, etc. (Kaneski CR, 2016).

La EF presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo tanto los individuos heterocigotos tienen un estado de portador de la enfermedad. Es así que, los hombres padecen la enfermedad por presentar un solo cromosoma X y las mujeres son portadoras (Gutiérrez BE, 2014). Existe evidencia creciente que un porcentaje de mujeres portadoras de la EF presentan déficits enzimáticos parciales y por tanto sintomatología clínica (Herrero JA, 2008). Esto debido a la inactivación al azar de unos de los cromosomas X, lo cual se conoce como efecto Lyon (Lyon MF, 1961).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables, dependiendo del órgano donde se produzca la acumulación del glicoesfingolípidos. Sin embargo, se ha descrito que la sintomatología neurológica es la más frecuente (Hoffmann B, 2007). La manifestación neurológica característica es el dolor neuropático que afecta principalmente la punta de los dedos, plantas y palmas, aunque puede presentarse en cualquier parte del cuerpo. Este síntoma puede observarse tanto en hombres enfermos como en mujeres heterocigotas portadoras de la enfermedad (Politei JM, 2016). El dolor neuropático es causa de discapacidad significativa y está relacionada con la lesión de fibras nerviosas amielínicas de pequeño calibre (Dutsch M, 2002).

Debido a que los estudios de electrofisiología convencional evalúan las fibras nerviosas largas mielínicas, es necesaria la realización de estudios neurofisiológicos especializados que evalúen las fibras nerviosas pequeñas. Entre los estudios que

permiten esta evaluación se encuentra la prueba cuantitativa sensorial o QST (Quantitative Sensory Testing) (Backonja MM, 2013). El QST es un método psicofísico diseñado para detectar los umbrales de sensaciones cutáneas de tacto, vibración, dolor mecánico y estímulos térmicos frío y caliente para el diagnóstico de la neuropatía periférica de pequeña fibra (Dimova V, 2017).

Existe gran importancia en documentar la presencia de neuropatía de pequeña fibra en individuos portadores de la EF, ya que las guías de tratamiento de la enfermedad sugieren iniciar manejo con terapia de reemplazo enzimático (TRE) a las mujeres portadoras, en las que se evidencie lesión de un órgano susceptible de la patología, en este caso sistema nervioso (Eng CM, 2006). La evidencia clínica indica que la iniciación temprana de la TRE se asocia con mejores resultados clínicos, reduciendo o retrasando el daño de órganos y por tanto disminuyendo la mortalidad en estos individuos (Politei J, 2016).

Los estudios sobre neuropatía de pequeña fibra en mujeres portadoras de la EF son limitados, la mayoría de las publicaciones están realizadas en hombres sintomáticos, con el objetivo de determinar la utilidad de las pruebas que evalúan la función de estas fibras, incluso las fibras nerviosas de grueso calibre mielínicas. No está claro el comportamiento de las fibras pequeñas en las mujeres portadoras de la enfermedad.

En Colombia no existen publicaciones de realización del QST. Es probable que la razón sea que, en los laboratorios de neurofisiología de nuestro país se realizan estudios para evaluar fibras grandes mielinizadas. Es escasa o nula la realización de estudios que evalúan las fibras nerviosas pequeñas amielínicas.

Teniendo en cuenta lo anterior, se desarrolló el presente trabajo de investigación con el objetivo de caracterizar la neuropatía de pequeña fibra en las portadoras de la Enfermedad de Fabry, utilizando la prueba cuantitativa sensorial.

Se desarrolló un estudio de tipo analítico, descriptivo, transversal con recolección prospectiva de los datos; para lo cual se seleccionaron dos grupos de individuos por conveniencia atendidos en el Centro de Investigación en Fisiatría y Electrodiagnóstico (CIFEL) en la ciudad de Bogotá. El primer grupo corresponde a mujeres adultas sanas

en función de su historial médico. El segundo grupo formado por mujeres adultas con estudio genético molecular que las define como portadoras de la Enfermedad de Fabry. Previa firma de consentimiento informado, evaluación de los criterios de inclusión y aplicación a las portadoras del cuestionario de síntomas sensitivos neuropáticos positivos o PNSS (positive neuropathic sensory symptoms), se inició el protocolo de realización del QST (a ambos grupos).

En total se realizó la prueba cuantitativa sensorial a 33 mujeres sanas para determinar los valores control y 33 mujeres portadoras de la EF. Se compararon los resultados de la prueba entre los dos grupos. Adicionalmente, se estableció la correlación entre el QST y los síntomas de neuropatía de pequeña fibra en las portadoras de la enfermedad.





# 1. Planteamiento del problema

La Enfermedad de Fabry es una rara patología del depósito lisosomal ligada al cromosoma X causada por una deficiencia de la enzima alfa galactosidasa A (Üçeyler N, 2016). Esta enfermedad se distribuye alrededor del mundo, y representa el segundo trastorno de almacenamiento lisosomal más frecuente después de la enfermedad de Gaucher (Zarate YA, 2008).

La incidencia de la EF se estima en 1 de cada 100.000 nacidos vivos, aunque esta cifra puede estar subestimada (Hauser AC, 2004). En Colombia en el año 2008 se habían documentado 24 personas con el diagnóstico de EF (ACOPEL 2008). Se desconoce en la actualidad el número de portadores de la enfermedad que existen en Colombia.

Los síntomas de la enfermedad se inician típicamente en la infancia, siendo de carácter más severo en hombres que son quienes padecen la enfermedad, en comparación con las mujeres que son portadoras de la misma. El dolor neuropático representa el síntoma más prevalente de la enfermedad, se produce en el 81% de los hombres y 65 % de las mujeres heterocigotas (Hoffmann B, 2007). Está descrito como quemazón, ardor, pinchazo u hormigueo que ocurre en manos y pies, asociado a hipohidrosis o anhidrosis, desencadenado por el ejercicio, la fiebre, el estrés y cambios de temperatura del ambiente (Møller AT, 2007). El dolor neuropático está ocasionado por la lesión de las fibras nerviosas pequeñas no mielinizadas (Dutsch M, 2002) y puede producir discapacidad significativa.

No existe hasta el momento una definición precisa en los resultados de los estudios electrofisiológicos que se observan en los pacientes con enfermedad de Fabry, ni en los portadores de la misma. Algunos autores describen neuroconducciones motoras y sensitivas normales, lo más probable es que esto se deba a que estos estudios

electrofisiológicos evalúan las fibras nerviosas largas mielínicas responsables de la conducción rápida y no las fibras amielínicas pequeñas que son las más afectadas en esta entidad (Dumitru D, 2002; Gomes I, 2003).

La prueba cuantitativa sensorial es un método neurofisiológico diseñado para el diagnóstico de la neuropatía de pequeña fibra (Backonja MM, 2013). Esta prueba que se introdujo recientemente a Colombia ha demostrado gran utilidad para detectar la lesión de la fibra nerviosa pequeña. A pesar de esto, no está ampliamente difundida en el país.

En la actualidad, no existen publicaciones en Colombia acerca de la realización de pruebas de diagnóstico que evalúen el comportamiento de la neuropatía de fibras amielínicas pequeñas en los individuos que son portadores o que padecen la Enfermedad de Fabry.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles es el comportamiento de la prueba cuantitativa sensorial en mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry?

## 2. Justificación

Según la Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedad Lisosomal (ACOPEL) en el año 2008 existían en Colombia 24 individuos con Enfermedad de Fabry (ACOPEL, 2008).

En el año 2008 un estudio realizado por la Fundación para la Educación Superior y el Desarrollo, documentó que el tratamiento de la EF representa un costo extraordinariamente elevado para la sociedad colombiana (FEDESARROLLO, 2008). Parte de este costo está dado por la terapia de reemplazo enzimático, el manejo médico de las principales manifestaciones de la enfermedad, las complicaciones y la discapacidad que esta produce. Este estudio calculó el costo del tratamiento de episodios de dolor en enfermos de Fabry, el cual es alto para el sistema de salud al igual que la pérdida económica por incapacidad que este conlleva.

Por otro lado, las guías existentes en cuanto al tratamiento de la EF recomiendan el inicio temprano con terapia de reemplazo enzimático en individuos portadores de la enfermedad en los cuales se encuentre evidencia de serio compromiso de órgano susceptible, entre ellas las lesiones del sistema nervioso, como es la neuropatía (Eng CM, 2016). Es así que, la caracterización de los tipos de fibras nerviosas afectadas es un paso importante en la comprensión de la fisiopatología de la neuropatía de la Enfermedad de Fabry y permite el diseño de puntos finales eficaces para el manejo terapéutico.

Dado que el dolor neuropático es la manifestación más frecuente de la enfermedad (Hoffmann B, 2007) y el costo de su manejo representa un alto impacto para el sistema de salud colombiano, es claro que la documentación temprana de la lesión de fibra nerviosa pequeña, repercutiría en un diagnóstico oportuno de la neuropatía, con un

subsecuente manejo eficaz disminuyendo la discapacidad que ella produce y el costo para el sistema de salud.

Este trabajo de investigación permitió realizar una primera aproximación para Colombia, de los resultados de la prueba cuantitativa sensorial que se pueden obtener en mujeres sanas. Así como, la caracterización de la neuropatía de pequeña fibra que presentan las mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry.

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo general**

Determinar la presencia de neuropatía de fibra pequeña en mujeres portadoras de Enfermedad de Fabry mediante la prueba cuantitativa sensorial.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Realizar la descripción de las características demográficas de la población que hace parte de este estudio.
- Realizar una aproximación a los valores de referencia de la prueba cuantitativa sensorial en las modalidades vibratoria, térmica fría, térmica caliente y dolor nociceptivo, para su uso en laboratorios de neurofisiología de Colombia (normogramas colombianos).
- Determinar cuáles son los síntomas más frecuentes de la neuropatía de pequeña fibra en mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry.
- Determinar cuáles son las fibras nerviosas pequeñas más afectadas en mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry.
- Establecer la correlación entre los síntomas de neuropatía de pequeña fibra y la prueba cuantitativa sensorial en mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry.



## 4. Marco teórico

La Enfermedad de Fabry es un desorden genético poco frecuente del catabolismo de los glicoesfingolípidos (Üçeyler N, 2016). Fue descrita en 1898, en forma independiente, por dos dermatólogos, Johannes Fabry en Alemania y William Anderson en Inglaterra, quienes observaron la presencia de angioqueratomas asociados a una enfermedad sistémica (Fabry J, 1898; Anderson WA, 1898).

Está causada por el déficit de la enzima alfa galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), lo que conlleva al almacenamiento lisosomal de globotriaosilceramida (GL-3) (Üçeyler N, 2016). El déficit enzimático se debe a una mutación del gen GLA localizado en Xq.22.1 (Politei J, 2016). Se han descrito mutaciones tipo frameshift (cambio del marco de lectura), pequeñas deleciones dentro del exón y límites del exón-intrón, deleciones grandes y mutaciones intrónicas (Desnick RJ, 2014).

La EF presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo tanto los individuos heterocigotos tienen un estado de portador de la enfermedad. Es así que, los hombres padecen la enfermedad por presentar un solo cromosoma X y las mujeres son portadoras. Los hijos varones de una mujer portadora tienen el 50% de probabilidades de padecer la enfermedad y las hijas tienen un 50% de probabilidades de ser portadoras. Un varón afecto nunca tendrá hijos afectados y todas sus hijas serán portadoras (Gutiérrez BE, 2014).

Existe evidencia creciente que un porcentaje de mujeres portadoras de la EF presentan déficits enzimáticos parciales y por tanto sintomatología clínica (Herrero JA, 2008). Esto debido a la inactivación al azar de unos de los cromosomas X, lo cual se conoce como efecto Lyon (Lyon MF, 1961).

El almacenamiento de la GL-3 se produce en varios tejidos, entre ellos los vasos sanguíneos, riñones, miocardio, sistema nervioso periférico, sistema nervioso autónomo, etc. (Kaneski CR, 2016), lo que produce síntomas variables en múltiples órganos, constituyendo una enfermedad sistémica.

La edad media de inicio de los síntomas y signos de la EF ha sido reportada entre 3-10 años en los varones y 6-15 años en mujeres. Los síntomas se inician típicamente en la infancia. La tríada clínica característica que define la entidad es la neuropatía distal dolorosa (acroparestesias), angioqueratomas e hipohidrosis (Ramaswami U, 2006). La acroparestesia se define como un dolor agudo y urente en palmas y plantas, que se puede irradiar a las extremidades proximales y otras partes del cuerpo, y se exacerba con los cambios de temperatura, fiebre, estrés y actividad física (Møller AT, 2007). Las mujeres heterocigotas generalmente presentan un fenotipo más leve con un inicio más tardío y una progresión más lenta de la enfermedad (Redaktsiia KV, 2016).

Además de los tres síntomas característicos de la enfermedad descritos, se pueden observar opacidades corneales, lesiones cerebrovasculares, trastornos cardíacos, disfunción renal, alteraciones gastrointestinales, etc. La falla renal es una complicación seria de la enfermedad que puede llevar a la muerte (Tuttolomondo A, 2013).

Se debe sospechar la EF cuando existen datos epidemiológicos y manifestaciones clínicas compatibles con la enfermedad. La confirmación bioquímica y/o genética es necesaria (Linthorst GE, 2004). El diagnóstico se establece en varones mediante la actividad específica de  $\alpha$ -Gal A que está por debajo del 25% al 30% del control promedio en los glóbulos blancos periféricos. Los homocigotos clásicamente afectados tienen actividad enzimática indetectable o muy baja ( $\leq 3\%$ ) (Desnick RJ, 2014). También se puede realizar la medición de la actividad de la  $\alpha$ -Gal A en suero, lágrimas, muestra de tejidos o cultivos de fibroblastos de la piel (Tuttolomondo A, 2013).

En las mujeres heterocigotas la actividad de la enzima  $\alpha$ -Gal A normal no excluye el estado de portadora; por tanto, la identificación de la mutación del gen GLA en la única forma de identificar su estado de heterocigocidad (Desnick RJ, 2014).



Un diagnóstico confirmado o de estado de portador de la enfermedad proporciona la oportunidad de reemplazar la deficiencia de la enzima y por lo tanto estabilizar la función de los órganos lesionados. Además, permite valorar a otros miembros de la familia que pueden tener la mutación y realizar el asesoramiento genético apropiado (Vedder AC, 2007).

Una vez realizado el diagnóstico de enfermo o portador de Fabry, está indicada una evaluación integral clínica y paraclínica para determinar el compromiso de órganos por la enfermedad. Los estudios paraclínicos recomendados incluyen cuadro hemático con recuento de plaquetas; pruebas de función renal, hepática, pulmonar, tiroidea y metabólica; pruebas de coagulación; electrocardiograma, holter cardíaco en 24 horas y ecocardiograma; imagen por resonancia magnética cardíaca y cerebral; valoración auditiva, oftalmológica, psicológica y por un genetista (Laney DA, 2013). Así mismo, debe realizarse la evaluación de las fibras nerviosas, para esta valoración la prueba cuantitativa sensorial se ha establecido como el estudio de elección (Dutsch M, 2002).

Con relación a los estudios electrofisiológicos en la EF, autores describen neuroconducciones motoras y sensitivas normales, lo más probable es que esto se deba a que estos estudios evalúan las fibras nerviosas largas mielínicas responsables de la conducción rápida y no las fibras amielínicas pequeñas que son las más afectadas (Dumitru D, 2002; Gomes I, 2003). Algunos autores han reportado alteraciones en el umbral térmico cutáneo para el frío y el calor, sensaciones que son transmitidas por fibras nerviosas pequeñas (Üçeyler N, 2013; Luciano CA, 2002).

La prueba cuantitativa sensorial es un método psicofísico utilizado para cuantificar la función somatosensorial en sujetos sanos y pacientes. Está diseñada para detectar los umbrales de sensaciones en cinco modalidades: umbral de sensibilidad al frío, umbral de sensibilidad al calor, umbral de percepción vibratoria, umbral de dolor inducido por calor, y umbral de dolor inducido por frío (Dyck PJ, 2005). La percepción sensorial de umbrales se determina utilizando la asistencia de un ordenador. Los valores obtenidos en las diferentes modalidades de estímulo deben ser comparados con valores normales ya establecidos.

El QST examina la función de las fibras A $\alpha$ , A $\delta$ , drC y C incluyendo las vías centrales correspondientes (Backonja MM, 2013). Se ha utilizado durante décadas para investigación clínica, en particular para diagnosticar, evaluar y monitorear la neuropatía de pequeña fibra. Los resultados anormales del QST permiten realizar el diagnóstico de la neuropatía periférica de pequeña fibra (Backonja MM, 2013). La disponibilidad actual de sistemas automatizados, la normalización de las instrucciones, la definición de las características de estímulos a aplicar y la publicación de algoritmos de las pruebas, son características que refuerzan su uso y disminuyen la fuente de error (González A, 2016).

Los estudios histológicos de los nervios de sujetos con Fabry muestran acumulación considerable de lípidos en la raíz dorsal y ganglios autonómicos. Adicionalmente disminuye el número de fibras nerviosas mielínicas y amielínicas en los nervios periféricos (Toyooka K, 1997).

El tratamiento de esta patología incluye el manejo de los síntomas y la terapia de reemplazo enzimático. Actualmente, existen dos enzimas en el mercado, la agalsidasa alfa (A- $\alpha$ ) y la agalsidasa beta (A- $\beta$ ). Estudios realizados recomiendan el inicio de la TRE en todos los enfermos de sexo masculino tan temprano como sea posible y en mujeres heterocigotas en las cuales se encuentre evidencia de compromiso serio de órgano susceptible. Dicho tratamiento en las dosis autorizadas ha demostrado mejorar la calidad de vida y reducir la progresión o estabilizar la estructura y función de los órganos diana (Eng CM, 2006).

Entre las complicaciones más comunes de la EF se han reportado insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, retinopatía y cardiomiopatía, estas afecciones dan como resultado una expectativa de vida reducida (MacDermot KD, 2001).

La Enfermedad de Fabry es una patología poco frecuente, de naturaleza crónica, que presenta un curso clínico muy variable, alto costo para el sistema de salud y puede presentar consecuencias discapacitantes o fatales.

## **5. Materiales y métodos**

### **5.1 Diseño**

Se realizó un estudio analítico, descriptivo, transversal con recolección prospectiva de los datos.

### **5.2 Población**

Este estudio se llevó a cabo en el Centro de Investigación en Fisiatría y Electrodiagnóstico (CIFEL) en Bogotá, Colombia.

Se tomó una muestra por conveniencia. Se seleccionaron dos grupos de individuos. El primer grupo corresponde a adultos sanos en función de su historia clínica, a los que se les realizó la prueba cuantitativa sensorial para determinar valores control. El segundo grupo formado por mujeres adultas con secuenciación genética que las define como portadoras de la Enfermedad de Fabry.

### **5.3 Criterios de inclusión**

Individuos sanos:

- Tener una edad cronológica entre 18 y 70 años.
- No padecer patologías como: neuropatías conocidas, diabetes mellitus, hipo o hipertiroidismo, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoidea u otra enfermedad que pueda provocar lesión de nervios periféricos.
- Firmar consentimiento informado (Anexo A).

Portadoras de la enfermedad de Fabry:

- Tener una edad cronológica entre 18 y 70 años.
- Tener el diagnóstico de portadora de la EF mediante secuenciación genética.
- No padecer neuropatía de otra etiología.

- Firmar consentimiento informado (Anexo A)

## 5.4 Evaluación clínica

Se realizó a todos los pacientes portadores de la EF. Se utilizó el cuestionario autosuministrado de síntomas sensitivos neuropáticos positivos (PNSS) (Anexo B). Este cuestionario consta de cinco preguntas que evalúan la presencia, tipo, intensidad, frecuencia y localización del dolor neuropático (Apfel SC, 2001).

A todos los portadores de la EF se les evaluó la función renal mediante la tasa de filtración glomerular (TFG). La función renal normal se definió como  $TFG \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Todos los individuos de este estudio tenían TFG normal.

## 5.5 Examen cuantitativo

A los individuos de ambos grupos se les realizó la prueba cuantitativa sensorial.

Se realizó la percepción sensorial de umbrales térmico frío, térmico caliente, dolor por calor y vibración utilizando un sistema asistido por computador versión IV (CASE IV, WR Electrónica Medical Co., Stillwater, Minnesota). Los estímulos térmico frío, térmico caliente y dolor por calor se aplicaron en la piel del dorso de la mano y pie izquierdo. El estímulo vibratorio se aplicó en el dorso del primer artejo de pie izquierdo e índice de mano izquierda. La prueba de dolor se dividió en dolor bajo (dolor 0.5) y dolor alto (dolor 5.0). El primero hace referencia al umbral de estímulo en que el individuo comienza a sentir dolor. El segundo al umbral de estímulo en que el paciente califica el dolor como 5 en una escala numérica del 1 al 10.

El equipo permite aplicar 25 intensidades de estímulo. El protocolo para aplicar los estímulos fue el 4,2,1 con estímulo nulo (Dyck PJ, 1993). El individuo fue instruido para que él mismo presionara un dispositivo conectado al ordenador con dos opciones de respuesta "SI" o "NO", según percibiera o no el estímulo suministrado. El tiempo de realización de la prueba fue de unos 60 minutos aproximados por individuo.

## **6. Análisis estadístico**

Para la presentación de los datos se calcularon promedios con desviaciones estándar y rangos.

Se probó la normalidad de la distribución con las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. Para comparar las variables con distribución normal se utilizó la prueba t de Student y para las variables de distribución no normal se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Para la correlación del cuestionario de síntomas y la prueba cuantitativa sensorial se utilizó la correlación Rho de Spearman.

Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

Para el análisis de los resultados se utilizó el software SPSS para windows versión 23.0. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia mediante el acta de evaluación 003-018-15 y con el aval del Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia mediante oficio CFM-0214. Todos los individuos que participaron en el estudio dieron su consentimiento por escrito.



## 7.Resultados

### 7.1 Características demográficas:

En total se evaluaron 33 mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry y 33 mujeres sanas. El promedio de edad fue de 30.2 años en el grupo control y 31,0 años para el grupo portador de la EF. Las características demográficas de los individuos de ambos grupos se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1.** Características demográficas del grupo control y mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry.

<b>Variable</b>	<b>Grupo control (N=33)</b>	<b>Portadores de la EF (N=33)</b>	<b>p</b>
Edad (años)	30.2 (18-52)	31,0 (18-56)	0.6
Estatura (centímetros)	159,5 (152-170)	158,8 (152-173)	0.5
Peso (kilos)	60,1 (48,2-74,9)	59,8 (48,71,7)	0.7
Índice de masa corporal ((kilos/metro <sup>2</sup> )	23,6 (19,2-30,4)	23,7 (19,5-29,7)	0.9

Los datos se presentan en promedios y rangos.

En la tabla 1 se evidencia que no existe diferencia estadísticamente significativa al comparar las variables demográficas de los dos grupos de individuos, por tanto los grupos son comparables.

## 7.2 Resultados de la prueba cuantitativa sensorial:

Los resultados de la prueba cuantitativa sensorial se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Resultados de la prueba cuantitativa sensorial.

Prueba	Grupo control (N=33)	Portadores de la EF (N=33)	p
<b>Miembro inferior</b>			
Vibración	8.0 ±1.5 (5.5-10.4)	9.4 ±2.5 (3.4-16)	0.008*
Frio	7.3 ±1.7 (4.2-10.3)	7.8 ±2.1 (4.3-12.4)	0.29
Calor	7.8 ±1.3 (5.6-10.6)	9.6 ±3.9 (1-19.5)	0.017*
Dolor 5.0	22.8 ±0.9 (21.0-24.6)	21.5 ±2.6 (19.7-25,6)	0.37
Dolor 0.5	17.8 ±1.7 (15.5-21.2)	18.3 ±2.5 (12.4-24.3)	0.04*
<b>Miembro superior</b>			
Vibración	9.1 ±1.7 (5.3-12.3)	8.9 ±2.3 (4.4-13.9)	0.53
Frio	8.0 ±1.8 (4.5-10.8)	7.3 ±2.9 (3.4-14.1)	0.30
Calor	9.1 ±4.6 (6.4-12.8)	9.9 ±4.2 (5.4-13.4)	0.34
Dolor 5.0	22.7 ±1.0 (20.5-24.6)	21.7 ±2.6 (18.4-24)	0.51
Dolor 0.5	18.5 ±1.5 (15-21.2)	18.7 ±2.8 (13.1-23.2)	0.64

Las unidades se presentan en JND (just noticeable differences).

Los datos se presentan en promedios, desviación estándar y rangos.

\* Valor estadísticamente significativo.

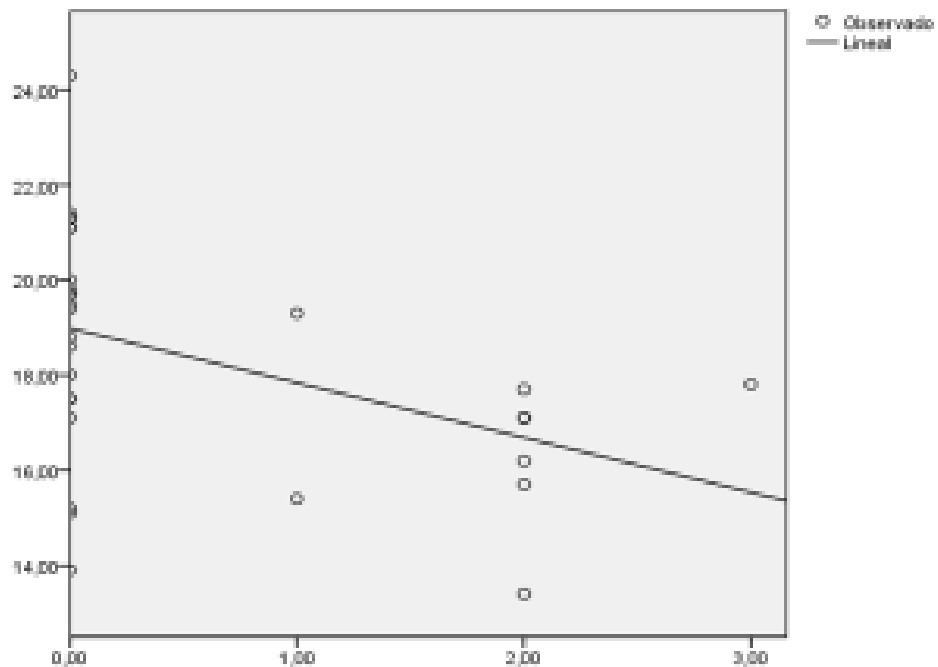
En la tabla 2 se evidencia que existe diferencia estadísticamente significativa en los resultados de la pruebas de vibración, calor y dolor 0.5 inducido por calor en el miembro inferior entre los dos grupos ( $p=0.008$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.04$  respectivamente).

## 7.3 Correlación entre las preguntas del cuestionario PNSS y la prueba cuantitativa sensorial:

Se estableció la correlación entre las preguntas del cuestionario PNSS y la prueba cuantitativa sensorial. Se encontró una correlación inversamente proporcional estadísticamente significativa entre la intensidad del dolor quemante manifestado por el paciente y el umbral sensitivo de dolor bajo por calor en el miembro inferior ( $p=0.018$ ,  $r=-0.48$ ) (Gráfica 1).

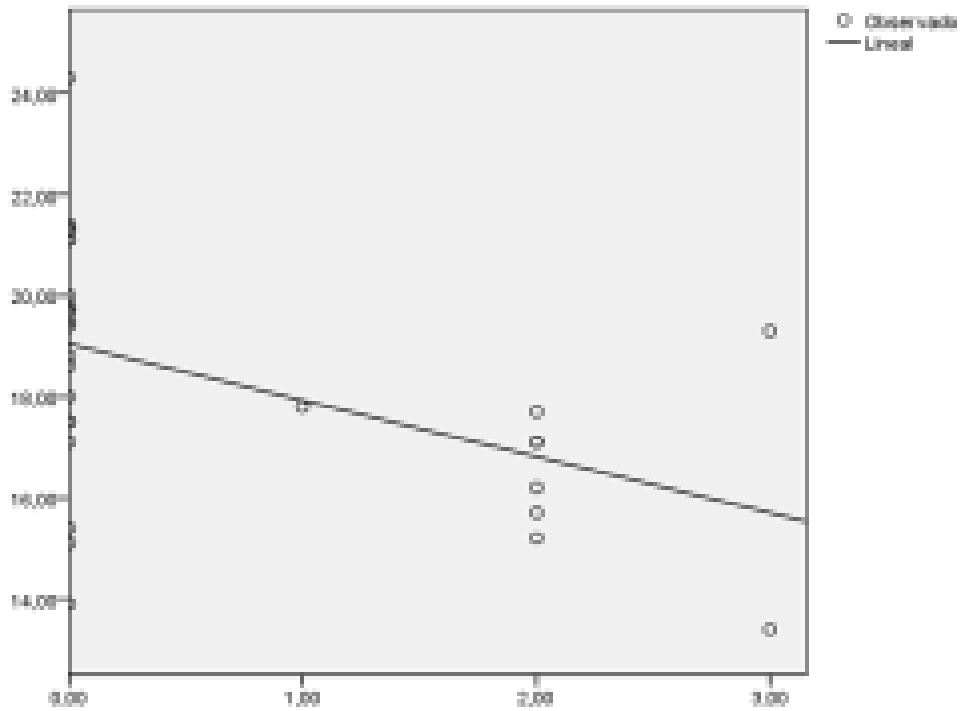


**Gráfica 1.** Correlación entre la intensidad del dolor quemante y umbral de dolor 0.5 en el miembro inferior.



Así mismo, se encontró una correlación inversamente proporcional estadísticamente significativa entre la intensidad del dolor al ser rozado o tocado manifestado por el paciente y el umbral sensitivo de dolor por calor en el miembro inferior ( $p=0.006$ ,  $r=-0.49$ ) (Gráfica 2).

**Gráfica 2.** Correlación entre la intensidad del dolor al ser tocado o rozado y umbral de dolor 0.5 en el miembro inferior.



## 8. Discusión

Este estudio mostró que las mujeres portadoras de la Enfermedad de Fabry presentan pruebas cuantitativas sensoriales anormales (calor, dolor 0,5 y vibración) en miembros inferiores.

Estos resultados se correlacionan con los síntomas medidos por el cuestionario de síntomas sensitivos neuropáticos positivos en miembros inferiores. En miembros superiores los síntomas fueron menos frecuentes y el resultado de la prueba cuantitativa sensorial fue similar al grupo control.

Estos hallazgos sugieren que en las mujeres portadoras de la EF se presenta una neuropatía longitud dependiente, que puede ser detectada por métodos diagnósticos cuantitativos de valoración sensitiva.

En un estudio realizado por Luciano y cols, los autores reportan que los umbrales de detección de calor y frío fueron significativamente mayores en individuos con Enfermedad de Fabry comparado con individuos sanos, tanto en la mano como en el pie (Luciano CA, 2002). En nuestro estudio se encontró una diferencia en el umbral térmico caliente en el pie entre los grupos. No encontramos diferencia en el umbral térmico frío.

El umbral de detección de dolor por calor también se encontró alterado en las portadoras de la EF en comparación con los controles. Dütsch y cols., reportaron este hallazgo en 25 de 30 pacientes con Fabry, siendo esta la alteración sensitiva más frecuente en el grupo enfermo. (Dütsch M, 2002).

Llama la atención la anormalidad en el umbral de detección de vibración del miembro inferior, ya que valora fibras de conducción rápida mielinizadas A $\beta$  y receptores intradérmicos. En el 2004, Hilz y cols., publicaron un estudio donde reportaron

resultados anormales en la prueba de vibración en miembros inferiores en individuos con Enfermedad de Fabry. Después de 18 o 23 meses con TRE la media del umbral vibratorio fue menor que antes de iniciar el tratamiento. Los valores de vibración de los pacientes ya no diferían de los valores de vibración de los sujetos control (Hilz MJ, 2004).

Según Hilz, la alteración en la sensación vibratoria podría explicarse por el almacenamiento de glicosfingolípidos en las células de Schwann, que son las responsables de la producción de las vainas de mielina que están separadas por los internodos. La conducción de los estímulos vibratorios depende de la transmisión altamente sincronizada de descargas de impulso a lo largo de los internodos del nervio. Según el mismo autor, la alteración en la estructura vaina de mielina e internodo, en la terminación nerviosa muy distal no mielinizada o los mecanorreceptores intradérmicos mismos ya compromete los umbrales de percepción vibratoria. De esta manera, la alteración de la sensación vibratoria podría ser un indicador temprano y sutil de neuropatía (Hilz MJ, 2004).

La segunda razón que podría explicar la anomalía del umbral de vibración en los individuos con Fabry es que podría existir una reducción en el número de fibras mielinizadas. Esto se ha evidenciado en algunos estudios histopatológicos de biopsia de nervio periférico, en individuos homocigotos y heterocigotos (Mutoh T, 1988; Toyooka K, 1997).

Si bien nuestro estudio comprobó que puede existir alteración de las fibras nerviosas pequeñas que se correlaciona con síntomas sensitivos neuropáticos en individuos portadores de la Enfermedad de Fabry (en algunos casos fueron muy notorios), dichos síntomas no provocaron gran impacto funcional. En nuestro estudio se encontró que 7 de 33 mujeres portadoras de Fabry (21.2%) manifestaron dolor neuropático. En un estudio realizado por Üçeyler y cols., los autores reportaron que 19 de 77 mujeres (25%) presentaron dolor neuropático desde la infancia (Üçeyler, 2014).

Las guías de manejo recomiendan la administración de la enzima exógena agalsidasa en mujeres heterocigotas portadoras de la Enfermedad de Fabry con alteración neurológica. El diagnóstico de neuropatía de pequeña fibra con los métodos cuantitativos sensoriales permiten la medicación oportuna de la enzima, lo que repercute en la calidad de vida de estas mujeres.

## **9. Conclusiones**

Esta investigación demuestra que los individuos portadores de la Enfermedad de Fabry presentan pruebas cuantitativas sensoriales anormales que se correlacionan con los síntomas sensitivos. Estos hallazgos sugieren la presencia de neuropatía de pequeña fibra longitud dependiente.

Se desconoce que puede suceder al futuro con esta alteración del nervio periférico, por lo que se hace necesario realizar una vigilancia estricta de las posibles complicaciones neurológicas que se puedan presentar. Se sugiere realizar seguimiento de estos individuos con la prueba cuantitativa sensorial.

# **A. Anexo: Formato autorización consentimiento informado**

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Título del Proyecto: **CARACTERIZACIÓN FISIOLÓGICA DE LA NEUROPATÍA DE PEQUEÑAS FIBRAS EN PORTADORES DE LA ENFERMEDAD DE FABRY**

Investigadores: **Jorge Arturo Díaz Ruiz, Fernando Ortiz Corredor. Médicos Especialistas en Medicina Física y Rehabilitación. Sandra Milena Castellar. Medico estudiante de especialidad médica en Medicina Física y Rehabilitación. Universidad Nacional de Colombia.**

Este formulario de consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende. Por favor pida explicación a uno de los integrantes del grupo de investigación para que lo asesore.

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea cuidadosamente este formulario de consentimiento y discuta cualquier inquietud que usted tenga con el investigador. Usted también podrá discutir su participación con los demás miembros de su familia o amigos antes de tomar la decisión.

1. Usted ha sido invitado a participar en un proyecto de investigación bajo la supervisión del Dr. Jorge Arturo Díaz Ruiz, en el Centro de Investigación en Fisiatría y Electrodiagnóstico (CIFEL). El propósito de esta investigación es

determinar los valores normales de una prueba llamada Prueba Cuantitativa Sensorial, así como también su caracterización en individuos portadores de la Enfermedad de Fabry.

Su participación incluye:

- a) Una valoración clínica de duración aproximada de 5 minutos. En la cual usted llena un formulario contestando preguntas acerca de la presencia de síntomas propios de la Enfermedad de Fabry. La cual será realizada por Dra. Sandra Milena Castellar Leones. La información de este formulario es confidencial.
- b) Se le realizará un estudio electrofisiológico para valorar los resultados de la prueba cuantitativa sensorial en las modalidades vibratoria, térmica fría, térmica caliente y dolor nociceptivo aplicado por calor en miembro superior e inferior izquierdo. La duración de la prueba es aproximadamente 60 minutos.
- c) Se le entregará una copia de los resultados del estudio.

2. Riesgo y efectos adversos que pueden estar asociados a la investigación:

- a) Las preguntas personales para conocer su estado de salud actual e historia clínica pueden ser tediosas y embarazosas. Usted puede discutir las con el entrevistador, y puede decidir no responder a determinadas preguntas o no continuar con su participación. Tanto las respuestas como la información que usted suministre son confidenciales.
- b) La prueba cuantitativa sensorial puede ser molesta e incómoda pero no provoca daño.
- c) Los resultados de la investigación son estrictamente confidenciales. No se entregará información de las evaluaciones clínicas ni neurofisiológicas realizadas durante la investigación a compañías de seguros ni otras personas o instituciones sin su previa autorización.

3. Beneficios para usted/sociedad: Usted recibirá como beneficio el diagnóstico de la neuropatía de pequeñas fibras nerviosas. Además, usted estará

haciendo una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones. Los investigadores de CIFEL lo consideran a usted como un importante colaborador en la batalla contra la enfermedad y le agradecerán su decisión de participar en este estudio.

4. La participación es voluntaria y usted puede rehusarse de participar o retirarse de la investigación en cualquier momento sin ninguna penalidad. Si una vez realizada la valoración clínica y neurofisiológica usted desea retirarse del proyecto de investigación, esta valoración se eliminara a petición suya. Sin embargo una vez analizados los datos derivados de la investigación no podrán ser eliminados de aquellos trabajos científicos derivados de este estudio y que ya estén publicados.
5. CIFEL tomará medidas para proteger la confidencialidad de su identidad, la cual no será divulgada en ninguna publicación que resulte de este estudio.
6. Este proyecto de investigación no está destinado a proveer tratamiento de las alteraciones médicas que sean diagnosticadas a través del estudio. Su participación en este proyecto de investigación no debe reemplazar las visitas de rutina a su médico de cabecera o de familia.

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, puede llamar: Dr. Jorge Arturo Díaz Ruiz. MD Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. CIFEL .Teléfono: 2870322.

**Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.**

#### **PREGUNTAS RELATIVAS A OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACION**

- ¿Podría algún miembro del grupo de investigación contactarlo e invitarlo a participar en futuros estudios de investigación?

----- Si      ----- No



**He leído este formulario de aprobación y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Consiento en participar en esta investigación**

Nombre del participante: .....

Documento de Identidad: .....

Firma.....Fecha.....

Nombre del Investigador o médico designado.....

Documento de Identidad: .....

Firma.....Fecha.....

## B.Anexo: Cuestionario de síntomas neuropáticos positivos, PNSS

1 ¿Ha experimentado dolor tipo quemante sea caliente o frío?

SI  Leve   ocasionalmente  frecuentemente  Muy frecuentemente   
 NO  Moderado  Menos de 2hs al día  De 2 a 8 hs al día  Más de 8 hs al día   
 Severo

Si la respuesta fue SI escoja en que partes del cuerpo

En boca, cara, cabeza o cuello	<input type="checkbox"/>	En miembros superiores (incluyendo las manos)	<input type="checkbox"/>
En tronco (pecho, abdomen o espalda)	<input type="checkbox"/>	En miembros inferiores (incluyendo los pies)	<input type="checkbox"/>

---

2 ¿Ha experimentado dolor tipo picada o punzada?

SI  Leve   ocasionalmente  frecuentemente  Muy frecuentemente   
 NO  Moderado  Menos de 2hs al día  De 2 a 8 hs al día  Más de 8 hs al día   
 Severo

Si la respuesta fue SI escoja en que partes del cuerpo

En boca, cara, cabeza o cuello	<input type="checkbox"/>	En miembros superiores (incluyendo las manos)	<input type="checkbox"/>
En tronco (pecho, abdomen o espalda)	<input type="checkbox"/>	En miembros inferiores (incluyendo los pies)	<input type="checkbox"/>

---

3 ¿Ha experimentado dolor de tipo quemante sea caliente o frío?

SI  Leve   ocasionalmente  frecuentemente  Muy frecuentemente   
 NO  Moderado  Menos de 2hs al día  De 2 a 8 hs al día  Más de 8 hs al día   
 Severo

Si la respuesta fue SI escoja en que partes del cuerpo

En boca, cara, cabeza o cuello	<input type="checkbox"/>	En miembros superiores (incluyendo las manos)	<input type="checkbox"/>
En tronco (pecho, abdomen o espalda)	<input type="checkbox"/>	En miembros inferiores (incluyendo los pies)	<input type="checkbox"/>

---

4 ¿Ha experimentado un dolor profundo, picante o como si le estuvieran apretando o pellizcando?

SI  Leve   ocasionalmente  frecuentemente  Muy frecuentemente   
 NO  Moderado  Menos de 2hs al día  De 2 a 8 hs al día  Más de 8 hs al día   
 Severo

Si la respuesta fue SI escoja en que partes del cuerpo

En boca, cara, cabeza o cuello	<input type="checkbox"/>	En miembros superiores (incluyendo las manos)	<input type="checkbox"/>
En tronco (pecho, abdomen o espalda)	<input type="checkbox"/>	En miembros inferiores (incluyendo los pies)	<input type="checkbox"/>

---

5 ¿Ha experimentado dolor o discomfort al ser tocado, o al sentir el roce de la ropa o las sábanas contra usted?

SI  Leve   ocasionalmente  frecuentemente  Muy frecuentemente   
 NO  Moderado  Menos de 2hs al día  De 2 a 8 hs al día  Más de 8 hs al día   
 Severo

## Bibliografía

Anderson WA: A case of angioqueratoma. Br J Dermatol. 1898; 10:113-117.

Apfel SC, Asbury AK, Bril V, Burns TM, Campbell JN, Dyck PJ, et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. J Neurol Sci. 2001; 15;189(1-2):3-5.

Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedad Lisosomal – ACOPEL, 2008.

Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck P. J. et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuroPsig Consensus. Pain. 2013; 154:1807–1819.

Desnick R.J, Loannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. D. Valle, A.L. Beaudet, B. Vogelstein, K.W. Kinzler (Eds.), et al., The Online Metabolic and Molecular Bases of inherited disease, McGraw-Hill, New York (2014).

Dimova V, Oertel B, Lötsch J. Using a Standardized Clinical Quantitative Sensory Testing Battery to Judge the Clinical Relevance of Sensory Differences Between Adjacent Body Areas Clinical Journal of Pain. 2017; 33(1):37–43.

Dumitru D, Zwarts MJ. Special nerve conduction techniques. In: Dumitru D, Amato. AA, Zwarts MJ, Editors. Electrodiagnostic medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hankey and Belfus (2002).

Dutsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. J. Clin Neurophysiol. 2002; 19: 575-86.

Dyck PJ, O'Brien PC, Johnson DM, Klein CJ, Dyck PJB. Quantitative Sensation Testing. In *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. Dyck PJ, Thomas PK, editors. , Eds. Philadelphia, Elsevier (2005).

Dyck PJ, O'Brien PC, Kosanke JL, Gillen DA, Karnes JL. A 4, 2, and 1 stepping algorithm for quick and accurate estimation of cutaneous sensation threshold. *Neurology*. 1993; 43(8):1508-12.

Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8(9):539-48.

Fabry J, Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae) *Arch Dermatol Syph*. 1898;43:187–200.

Fundación para la Educación Superior y el Desarrollo - FEDESARROLLO. 2008.

Gomes I, Nora DB, Becker J, Ehlers JA, Schwartz IV, Giugliani R, et al. Nerve conduction studies, electromyography and sympathetic skin response in Fabry's disease. *J Neurol Sci*. 2003; 15;214(1-2):21-5.

González-Duarte A, Lem-Carrillo M, Guerrero-Torres L. Normative values of quantitative sensory testing in Hispanic Latino population, *Brain and Behavior*, 2016; 0(0), e00466.

Gutiérrez BE, Orozco R, Padilla J, Valle Y, Figuera LE. Pedigree analysis of Mexican families with Fabry disease as a powerful tool for identification of heterozygous females. *Genet Mol Res*. 2014; 28;13(3):6752-8.

Hauser AC, Lorenz M y Sunder-Plassmann G. The expanding clinical spectrum of Anderson-Fabry disease: a challenge to diagnosis in the novel era of enzyme replacement therapy. *J Intern Med*. 2004; 255 (6): 629-636.

Herrero Calvo JA. Fabry's disease: a form of chronic renal disease that may be diagnosed and treated. *Nefrologia* 2008; 28(1): 13-9.

Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A-, and A-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004;62:1066–1072.

Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A; FOS European Investigators. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 2007 Jul-Aug;23(6):535-42.

Kaneski CR, Brady RO, Hanover JA, Schueler UH. Development of a model system for neuronal dysfunction in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2016 Sep;119(1-2):144-50.

Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013 Oct;22(5):555-64.

Linthorst GE, De Rie MA, Tjiam KH, Aerts JM, Dingemans KP, Hollak CE. Misdiagnosis of Fabry disease: importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion. *Br J Dermatol*. 2004 Mar;150(3):575-7.

Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, et al. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve*. 2002; 26: 622-9

Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961; 22: 190: 372-373.

MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38:750–60.

Møller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 95-106.

Mutoh T, Senda Y, Sugimura K, Koike Y, Matsuoka Y, Sobue I, et al. Severe orthostatic hypotension in a female carrier of Fabry's disease. *Arch Neurol.* 1988;45:468–472.

Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero A, Hilz MJ, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2016 Jul; 22(7): 568–576.

Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006 Jan;95(1):86-92.

Redaktsiia KV, Kotov AS. The neurological manifestations of Fabry disease. A review. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2016;116(9):98-105.

Toyooka K, Said G. Nerve biopsy findings in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *J Neurol.* 1997 Jul;244(7):464-8.

Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):5974-96.

Üçeyler N, Schröter N, Kafke W, Kramer D, Wanner C, Weidemann F, Sommer C. Skin Globotriaosylceramide 3 Load Is Increased in Men with Advanced Fabry Disease. *PLoS One.* 2016; 11(11): e0166484.

Üçeyler N, Kahn AK, Kramer D, Zeller D, Casanova-Molla J, Wanner C, Weidemann F, Katsarava Z, Sommer C. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol.* 2013 May 24;13:47.

Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in fabry disease. *Clin J Pain.* 2014 Oct;30(10):915-20.

---

Vedder AC, Linthorst GE, Van Breemen MJ, Groener JE, Bemelman FJ, Strijland A, et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:68–78.

Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008; 18: 372 (9647):1427-1435.