

## Enfermedad de Fabry en la óptica del nefrólogo

### Fabry disease in the optics of the nephrologist

Andrés Felipe Mejía-Cardona <sup>1</sup>, Wilfredo Antonio Rivera Martínez <sup>1</sup>, José Gabriel López Garcés <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). Especialización Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

<sup>2</sup> Clínica Las Vegas, Medellín, Colombia

**Correspondencia:** Andrés Felipe Mejía-Cardona. Correo: andres.f.mejia@hotmail.com

**Palabras clave:** Enfermedad de Fabry, proteinuria, enfermedad renal, esfingolipidosis

**Keywords:** Fabry Disease, proteinuria, kidney disease, sphingolipidoses

**Citación:** Mejia-Cardona AF, Rivera MAR, Lopez GJG. Enfermedad de Fabry en la óptica del nefrólogo. *ijepH*. 2022; 5(2): e-9880. Doi: 10.18041/2665-427X/ijepH.2.9880.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

#### Resumen

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario de depósito lisosomal progresivo y multisistémico del catabolismo de los glicosfingolípidos, ligado al cromosoma X, originando depósito intracelular de glicosfingolípidos especialmente de globotriaosil-ceramida (Gb-3), principalmente a nivel del endotelio vascular, pero también puede depositarse en otros tejidos. Sus manifestaciones clínicas y de laboratorio son dependientes del órgano comprometido, principalmente el riñón, corazón, sistema nervioso, tracto gastrointestinal y piel, aunque puede involucrar cualquier órgano o sistema. El compromiso renal es el primer signo de daño de órgano blanco en la mayoría de los pacientes con la presentación clásica, manifestándose con proteinuria progresiva, y disminución de la función renal asociada. El diagnóstico Fabry puede retrasarse hasta 10 años o más, desde la aparición clínica de la enfermedad y se realiza con medición de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa, principalmente en hombres y requiere estudio genético en mujeres. La biopsia renal es una prueba diagnóstica complementaria, cuando el riñón resulta afectado. La terapia de reemplazo enzimático o el uso de chaperonas constituyen las opciones de manejo farmacológico, se escogen según el perfil del paciente y las mutaciones asociadas.

#### Abstract

Fabry disease is an inherited disorder of progressive and multisystemic lysosomal deposition of glycosphingolipid catabolism, linked to the X chromosome, causing intracellular deposition of glycosphingolipids, especially globotriaosyl-ceramide (Gb-3), mainly at the level of the vascular endothelium, but also it can deposit you in other tissues. Its clinical and laboratory manifestations depend on the affected organ, mainly the kidney, heart, nervous system, gastrointestinal tract and skin, although it can involve any organ or system. Renal involvement is the first sign of target organ damage in most patients with the classic presentation, manifesting with progressive proteinuria and associated decreased renal function. The Fabry diagnosis can be delayed up to 10 years or more, from the clinical appearance of the disease and is carried out by measuring the activity of the enzyme alpha-galactosidase, mainly in men and requires a genetic study in women. Renal biopsy is a complementary diagnostic test, when the kidney is affected. Enzyme replacement therapy or the use of chaperones are the options for pharmacological management, they are chosen according to the patient's profile and the associated mutations.

## Introducción

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, el más frecuente entre los trastornos de almacenamiento lisosomal, generado por el efecto citotóxico, proinflamatorio y profibrótico a nivel tisular producto de la acumulación de glicosfingolípidos, producto de una alteración congénita que lleva a la deficiencia o ausencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (GLA), comportándose como una enfermedad multisistémica, crónica y progresiva (1-4).

La prevalencia estimada de la enfermedad de Fabry clásica va de 1:8,454 a 1:117,000 hombres (5-7), en los distintos grupos étnicos y raciales (7a). De acuerdo a los estudios de detección genética las manifestaciones clásicas asociadas a mutaciones en la enfermedad de Fabry, son más frecuentes de lo que se sospechaba previamente, se observan aproximadamente entre 1:22,000 y 1:40,000 varones (8,9), en los que la probabilidad de exhibir un cuadro más florido y severo es más frecuente (10).

El fenotipo principal de la enfermedad de Fabry es su variedad clásica o de inicio temprano, caracterizada por dolor neuropático (acroparestesias) en manos y pies, angioqueratomas, hipohidrosis, compromiso gastrointestinal (10), cardíaco, renal y cerebrovascular (11-13). La relación entre la forma de presentación de inicio tardío y el clásico es de 7:1 (8).

En el texto se busca abarcar la enfermedad desde la óptica del nefrólogo, conociendo las bases fisiopatológicas, las manifestaciones clínicas con énfasis en el compromiso renal, llegando finalmente a su diagnóstico y tratamiento, con el fin de que se reconozca y se sospecha tempranamente la enfermedad de Fabry en los servicios de medicina interna y nefrología.

## Fisiopatología

El defecto metabólico en la enfermedad de Fabry es la deficiencia de la GLA, que cataliza principalmente la escisión hidrolítica de la galactosa terminal de los restos alfa D-galactosil de glicolípidos como la globotriaosilceramida (Gb3) (14). El nivel de actividad de alfa-Gal A por debajo del cual se produce la enfermedad es del 30 al 35% del control normal medio (15). Existe una relación, imprecisa, entre la actividad enzimática y los síntomas de la enfermedad, siendo esta el principal predictor de complicaciones (5,16)

Gb3 es un intermedio en la vía de degradación del globoside, este es un glicosfingolípidos importante en la membrana de los glóbulos rojos y el riñón, se metaboliza en los lisosomas, particularmente en el bazo, el hígado y la médula ósea. En ausencia de actividad significativa de alfa-Gal A, Gb3 se acumula en varias células y tejidos. La acumulación tisular de Gb3 está inversamente correlacionada con la actividad residual de alfa-Gal A en leucocitos y muchos otros tipos de células (5), lo cuales tienen efectos citotóxicos, proinflamatorios y profibróticos (4). La acumulación de Gb3 es mayor en el endotelio vascular, las células del músculo liso vascular y los pericitos (5,17), llegando a provocar muerte celular a nivel del músculo liso, oclusión vascular, isquemia e infarto.

La acumulación de Gb3 se evidencia en múltiples órganos y sistemas como a nivel de los ganglios autónomos, ganglios de la raíz dorsal, células renales tubulares, intersticiales y glomerulares, células del músculo cardíaco, células musculares lisas vasculares, células endoteliales vasculares y linfáticas en la córnea, fibrocitos valvulares y las fibras de conducción cardíaca, lo que lleva a las múltiples manifestaciones clínicas de la enfermedad (18).

## Manifestaciones clínicas generales

Las manifestaciones clínicas dependen del fenotipo de la enfermedad, siendo el fenotipo clásico la presentación más grave de la enfermedad y predominantemente en hombres (17,19,20,21). En la Tabla 1 se describen los síntomas clásicos de acuerdo con la edad del paciente.

En un estudio cohorte se analizaron 108 pacientes con enfermedad de Fabry, la media de edad al diagnóstico fue 25.9 años en hombres y 37.5 años en mujeres. El síntoma más frecuente fue acroparestesias (66.7 %), seguido de córnea verticillata (53.7 %), dishidrosis (47.2 %),

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry. AIT (Accidente isquémico transitorio); HVI (Hipertrofia ventricular izquierda); SNC (Sistema nervioso central); SNP (Sistema nervioso periférico); GI (Gastrointestinal). Adaptado de Cho y Kopp (21)

Infancia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acroparestesia</li><li>• Telangiectasias en oídos o conjuntiva</li><li>• Hipohidrosis</li><li>• Poca tolerancia al ejercicio y al calor</li><li>• Náuseas, diarrea y dolor abdominal</li><li>• Fenómeno de Raynaud</li><li>• Anomalías oftalmológicas (córnea verticillata)</li></ul>
Adulthood temprana	<ul style="list-style-type: none"><li>• Angioqueratomas extensos, telangiectasias</li><li>• Albuminuria, hematuria, cuerpos grasos ovalados en la orina</li><li>• Náuseas, diarrea y dolor abdominal</li><li>• Fiebre</li><li>• Anhidrosis</li><li>• Córnea verticillata, tortuosidad de los vasos conjuntivales</li><li>• Linfedema</li></ul>
30 a 40 años	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad cardíaca: HVI, anomalías de la conducción y del ritmo, enfermedad valvular, enfermedad de los vasos coronarios pequeños</li><li>• Compromiso renal: Deterioro de la función renal, proteinuria</li><li>• SNC: Accidente cerebrovascular isquémico o AIT</li><li>• SNP: Neuropatía progresiva de fibras pequeñas dependiente de la longitud (acroparestesia, pérdida de la percepción del frío y el calor)</li><li>• GI: Náuseas, diarrea y dolor abdominal</li></ul>

angioqueratoma (44.4 %) y enfermedad cardíaca (38.9 %). La mayor edad, a partir de 25 años en los hombres y 35 años en las mujeres, predijo un mayor compromiso orgánico, el más frecuente fue el aumento de 10 veces en el riesgo de enfermedad cardíaca y 2.7 de enfermedad renal comparado con otras edades (22). Se ha documentado que los eventos cerebrovasculares y cardiovasculares tienen una mediana de presentación dependiente del sexo y edad, a los 41 y 38 años respectivamente en hombres, mientras que son más tardíos a los 47 y 43 años respectivamente (23).

El fenotipo tardío aparece usualmente después de los 30 años de edad (24), involucrando especialmente el compromiso cardíaco, además del cerebrovascular y renal (11,12), con frecuencias sin manifestaciones tempranas del fenotipo clásico (25). La cardiopatía hipertrófica, fibrosis y anomalías en el sistema de conducción cardíaco son responsables de las manifestaciones clínicas (26-28).

### **Manifestación de la enfermedad a nivel renal**

Con frecuencia el primer signo de daño de órgano blanco es el compromiso renal en los pacientes con fenotipo clásico de la enfermedad (27). Se caracterizan por presentar una proteinuria progresiva, la cual puede iniciar en la infancia, además de un deterioro gradual de la función renal (29-33).

Por otro lado, en un pequeño porcentaje de hombres y mujeres (10% y 30% respectivamente) pueden presentarse con enfermedad renal crónica (ERC), usualmente estadio 3, sin proteinuria, la cual puede aparecer al progresar el daño renal (11). Después de los 50 años al menos el 90% de los hombres presentarán proteinuria en algún momento (5).

La proteinuria se correlaciona estrechamente con el deterioro de la función renal y predice la respuesta al tratamiento con remplazo enzimático (34). En los hombres la progresión del daño renal es más común, en el fenotipo clásico hasta el 50% de ellos desarrollan lesión renal antes de los 35 años, llegando al 100% van luego de los 50 años (11,27). Estos desenlaces renales se asocian de manera independiente con niveles más elevados de proteinuria (relación proteína/creatinina en la orina >1.5 g/g) (35,36). En algunos pacientes se puede presentar compromiso renal de manera más temprana, manifestándose con poliuria y nicturia, secundario a la alteración de los mecanismos de concentración urinaria (34).

Un porcentaje importante de pacientes desarrolla enfermedad renal crónica (ERC), para progresar finalmente a enfermedad renal crónica terminal (ERCT). En un estudio de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), incluyó a 105 hombres con la enfermedad de Fabry clásica, los cuales presentaron ERC en un 100% los pacientes que sobrevivieron por encima de los 55 años (5). En un registro norteamericano de 2,712 pacientes con la enfermedad de Fabry, con una mediana de edad de 38 años en hombres y mujeres, la prevalencia de ERCT fue del 14 % en hombres y del 2 % en mujeres (37).

La prevalencia de la enfermedad de Fabry en poblaciones que se encuentran en terapia de reemplazo renal se ha evaluado en varios estudios de detección. Aleatoriamente se ha identificado que

menos del 1% de los pacientes que requieren hemodiálisis tienen la enfermedad de Fabry, la mayoría de los cuales ya se sabía que tenían la enfermedad (38-44).

### **Diagnóstico de la enfermedad de Fabry y su compromiso renal**

Para el diagnóstico de enfermedad de Fabry puede existir un retraso de hasta 10 o más años, luego del debut de los síntomas (23,45). El consenso Colombiano sobre enfermedad de Fabry y su compromiso renal del año 2022 (46), realiza las siguientes recomendaciones basadas en la evidencia actual:

- Realizar una evaluación integral del paciente con sospecha de enfermedad de Fabry clásico (córnea verticillata, acroparestesias y dolor neuropático), revisión retrospectiva de sistemas y realizar tempranamente pruebas diagnósticas.
- Considerar los criterios clínicos, bioquímicos, moleculares e histopatológicos para el diagnóstico de la enfermedad de Fabry.
- Paciente con alteración renal y sospecha de enfermedad de Fabry se sugiere considerar la biopsia renal como una prueba diagnóstica complementaria.

La medición de la actividad de la GLA puede realizarse en leucocitos, plasma, cultivos celulares o gota de sangre seca (12), pero la efectuada en leucocitos es reconocida como el estándar de oro (47). No obstante, este estudio resulta normal en aproximadamente el 40% en las mujeres, por tanto se recomienda hacer diagnóstico con la identificación de la mutación del gen GLA (10,47-50).

En los hombres una actividad de la enzima GLA menor al 5% o una deficiencia completa de la enzima hacen el diagnóstico, complementando con el estudio genético para orientar el fenotipo, manejo y prevenir complicaciones de la enfermedad (23,47,50).

En cuanto al compromiso renal de la enfermedad de Fabry, el consenso Colombiano recomienda aplicar la definición y clasificación de enfermedad renal crónica (ERC) propuesta por la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para estadificar la función renal, de acuerdo a marcadores de compromiso y progresión de la enfermedad renal (tasa de filtración glomerular (TFG), relación albuminuria/creatinuria y proteinuria de 24 horas), sumado a una evaluación estructural renal mediante ecografía (46).

Las guías internacionales sugieren tamizar la enfermedad de Fabry en hombres menores de 50 años, con enfermedad renal no filiada, pudiendo corresponder al fenotipo tardío, mientras que en mujeres puede considerarse más tarde (48). Sin embargo la guía de Mejor Práctica Renal Europea recomendó una tamización en hombres con ERC sin etiología clara independiente y en mujeres con ERC no explicada además síntomas sugestivos de la enfermedad de Fabry (48).

Los estudios para realizar dependerán de la afectación sistémica encontrada al examen físico y paraclínico (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estudios o evaluación clínica según afección sistémica u órgano. Adaptado de. García-Trabanino et al (11)

Órgano	Evaluación
Riñón	Calcular la TFG Cociente albuminuria/creatinuria Ecografía renal Biopsia renal
Corazón	Presión arterial y frecuencia cardíaca Electrocardiograma Ecocardiograma Resonancia magnética cardíaca Holter EKG
Sistema nervioso central	Resonancia magnética
Sistema gastrointestinal	Hábitos intestinales, náuseas/vómitos, aumento de peso Estudio de radiología o endoscópico para excluir otras causas de dolor

## Biopsia renal

Se debe considerar la biopsia renal con microscopía electrónica en caso de progresión rápida del deterioro de la función renal (perdida súbita de la función renal o aumento súbito de la proteinuria) que no se relacione con la historia natural de la enfermedad, con el fin de excluir diagnósticos asociados como enfermedades glomerulares o nefrotoxicidad por medicamentos, y también se debe considerar la biopsia renal en las variantes genéticas de significado incierto, con manifestaciones no específicas de la enfermedad y que haya compromiso renal. Es una buena opción en situaciones en que la biopsia endomiocárdica no esté disponible (46). No es infrecuente que el diagnóstico de la enfermedad de Fabry se realice de forma incidental cuando se obtiene una biopsia renal para evaluar la causa de la proteinuria y/o la disminución de la función renal en pacientes sin antecedentes familiares conocidos de la enfermedad de Fabry en el momento de la biopsia (5).

El hallazgo histopatológico característico a nivel renal en la microscopía electrónica es la vacuolización celular (producto de la acumulación de Gb-3) en podocitos, mesangio y célula endotelial con acumulación de glicosfingolípidos (cuerpos de cebra), este se considera el hallazgo histopatológico más temprano sugestivo de la enfermedad de Fabry (24,34,48,51,52). Los pacientes que ya cuentan con un compromiso de la función renal, se evidencian cambios de glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial, proliferación y engrosamiento mesangial y cambios vasculares (24,34,52). De los hallazgos histopatológicos anteriores descritos, algunos se han correlacionado con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de resistencia al tratamiento, como lo es la presencia de un porcentaje de esclerosis glomerular mayor al 50% (53).

## Tratamiento

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es una alternativa en el impacto de la reducción de la progresión de enfermedad renal y aparición de complicaciones a largo plazo de la enfermedad de Fabry, este manejo se debe iniciar lo más pronto posible, ya que la respuesta al tratamiento disminuye, si los pacientes presentan proteinuria mayor de 1 gr/día o deterioro de la TFG <60 ml/min al momento del inicio (10,12,27,52,54).

Para este punto nos basamos en las recomendaciones dadas en el consenso colombiano del año 2022 (46). En general se recomienda iniciar TRE, si hay afectación renal por enfermedad de Fabry, definida como (1 o más de los siguientes):

- TFGe <90 ml/min (ajustada a edad) confirmada en dos recolecciones de orina en mínimo dos meses
- En casos de hiperfiltración (TFG > 135ml/min).
- Disminución de TFGe > 15% respecto a medición inicial, medido por método isotópico.
- Albuminuria persistente >30 mg/g y confirmada con mínimo dos muestras.
- En caso de disponibilidad de biopsia renal, con los siguientes hallazgos: fusión de procesos podocitarios, inclusiones y acúmulo de glicosfingolípidos en varios tipos celulares.

Se podría considerar la TRE en pacientes con terapia de reemplazo renal (TRR) para proteger otros órganos y prevenir complicaciones, sopesando el beneficio clínico para el paciente, pero siendo esta una recomendación con menor peso en cuanto a la evidencia (46).

En general el tratamiento de la enfermedad de Fabry se basa en la administración de terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa- $\alpha$ , agalsidasa- $\beta$  y recientemente el uso de chaperonas farmacológicas (conjunto de proteínas presentes en todas las células, cuya función es la de ayudar al plegamiento de otras proteínas recién formadas) en pacientes con mutaciones susceptibles, este último con una eficacia demostrada en la evidencia reciente. El objetivo del manejo es disminuir la acumulación de sustrato y así la lesión en los órganos blanco. El tratamiento dirigido a la enfermedad de Fabry va de la mano con estrategias que se centran en disminuir la pérdida de función renal como los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor AT1 de la angiotensina II (ARAII), principalmente en los pacientes con proteinuria o hipertensión arterial (27,34,48,55,56), buscando el objetivo de una proteinuria menor a 0.5 g en 24 horas y una albuminuria menor a 300 mg en 24 horas (57).

Algunas medidas de nefroprotección adicionales que se deben considerar:

- Mantener una hidratación adecuada.
- Control de los factores de riesgo de progresión de enfermedad renal (ej. hipertensión arterial y la anemia) (11).
- Evitar la exposición a fármacos nefrotóxicos y en lo posible a medios de contraste (11).

Se debe hacer un seguimiento a la respuesta al tratamiento con la

TRE con la relación albuminuria/creatinuria y cambios de la TFG estimada con la fórmula CKD-EPI, considerando como valores de referencia los previos al inicio de la terapia. En paciente con una evolución diferente a la esperada con el manejo con TRE, se aconseja la realización de una nueva biopsia renal (46).

## Conclusiones

En la enfermedad de Fabry, la nefropatía es una causa importante de morbilidad y de muerte prematura en los hombres con la afectación clásica, y en una proporción apreciable de mujeres heterocigotas. La proteinuria, el descenso de la TFG, el porcentaje de la esclerosis glomerular se consideran factores predictores de progresión.

Variabilidad en cuanto a la presentación clínica la cual puede ser clásica, siendo esta el fenotípico clínico más grave y principalmente en hombres, y por otra parte la variante atípica o de inicio tardío, que se presente desde la tercera a la séptima década de la vida y a veces puede estar dominada por un sistema de órganos en particular, más comúnmente el corazón y en segundo lugar el riñón.

Es importante el diagnóstico precoz de esta enfermedad, de ahí la relevancia de aumentar el índice de sospecha ante las características clínicas y compromiso de órgano descritos en el texto, para implementar los métodos de detección de la enfermedad. Además, la progresión de la enfermedad y especialmente relacionado con la ERC, se asocia con un aumento importante del riesgo de presentar eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, lo que a su vez, empeora su pronóstico vital.

La TRE debería aplicarse en fases muy precoces, para prevenir la aparición de lesiones estructurales y cambios funcionales renales, además para el inicio de la TRE se debe contar con unas indicaciones basados en la TFG, la proteinuria y los cambios típicos en la biopsia renal. La medicación oral con chaperonas (migalastat), es una opción de manejo en pacientes con una mutación susceptible. Este manejo siempre debe ir asociado con las medidas nefroprotectoras, siendo la más importante el manejo antiproteinúrico y de la presión arterial con el uso de IECA o ARAII, así como del resto de las medidas generales de prevención de la progresión de la ERC.

## Referencias

1. Ortiz A, Kanters S, Hamed A, DasMahapatra P, Poggio E, Maski M, et al. Agalsidase beta treatment slows estimated glomerular filtration rate loss in classic Fabry disease patients: results from an individual patient data meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2021; 14(4): 1136-46.
2. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin V V., Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Reports.* 2019;19:100454.
3. Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, Pisani A. Early biomarkers of Fabry nephropathy: A review of the literature. *Nephron.* 2019; 143(4): 274-81.

4. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(6): 1797-802.
5. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81(2): 122-38.
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999; 281(3): 249-54.
7. Houge G, Skarbøvik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005; 125(8): 1004-6.
8. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006; 79(1): 31-40.
9. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat.* 2009; 30(10):1397-405.
10. Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now? *Int Urol Nephrol.* 2020; 52(11): 2113-22.
11. García-Trabanino R, Badilla-Porras R, Carazo K, Courville K, de Luna E, Lemus P, et al. Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrol Latinoam.* 2017; 14(1): 27-38.
12. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018; 123(4): 416-27.
13. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018; 124(3): 189-203.
14. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med.* 1967;276(21):1163-7.
15. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JMFG. Is it Fabry disease? *Genet Med.* 2016;18(12):1181-5.
16. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1631-41.
17. 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(11):750-60.
18. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal Pathology in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(suppl 2):S134-8.

19. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018;124(3):189-203.
20. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-46.
21. Cho ME, Kopp JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):583-93.
22. Kaminsky P, Noel E, Jaussaud R, Leguy-Seguín V, Hachulla E, Zenone T, et al. Multidimensional analysis of clinical symptoms in patients with Fabry's disease. *Int J Clin Pract*. 2013;67(2):120-7.
23. Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, Takata ET, Delgado AG, Barbosa Ferreira Gonçalves AM, et al. Guidelines to diagnosis and monitoring of Fabry disease and review of treatment experiences. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl).
24. Colpart P, Félix S. Fabry Nephropathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(8):1127-31.
25. Politei J, Aiziczon D, Aguilar M, Alberton V, Alonso S, Amoreo O, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina. *Rev Nefrología Argentina*. 2018; 16(2): 3-29
26. İnan R, Meşe M, Bicik Z. Multidisciplinary approach to Fabry disease: from the eye of a neurologist. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(6):1333-9.
27. Madsen C V, Granqvist H, Petersen JH, Rasmussen ÅK, Lund AM, Oturai P, et al. Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1525-33.
28. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu TR, Karabul N, Kalampoki V, et al. Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:2149-58.
29. Lepedda AJ, Fancellu L, Zinellu E, De Muro P, Nieddu G, Deiana GA, et al. Urine bikunin as a marker of renal impairment in Fabry's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
30. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol Genet Metab*. 2017;122(3):19-27.
31. Becherucci F, Romagnani P. When foots come first: early signs of podocyte injury in Fabry nephropathy without proteinuria. *Nephron*. 2015;129(1):3-5.
32. Trimarchi H, Forrester M, Lombi F, Pomeranz V, Raña MS, Karl A, et al. Amiloride as an Alternate Adjuvant Antiproteinuric Agent in Fabry Disease: The Potential Roles of Plasmin and uPAR. *Case Reports Nephrol*. 2014;2014:1-6.
33. Valbuena C, Carvalho E, Bustorff M, Ganhão M, Relvas S, Nogueira R, et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Arch*. 2008;453(4):329-38.
34. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: A review - How can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol*. 2014;15(1):1-13.
35. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2220-8.
36. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):1042-9.
37. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):769-75.
38. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*. 2003;64(3):801-7.
39. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtländer T, Auinger M, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(5):1323-9.
40. Linthorst GE, Hollak CEM, Korevaar JC, van Manen JG, Aerts JMFG, Boeschoten EW. alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1581-4.
41. Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, et al. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2005;64(4):281-7.
42. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JMFG, Poorthuis BJHM, Hollak CEM. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet*. 2010;47(4):217-22.
43. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, et al. Screening of male dialysis patients for fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):629-36.
44. Mallett A, Kearey PJ, Cameron A, Healy HG, Denaro C, Thomas M, et al. The prevalence of Fabry disease in a statewide

chronic kidney disease cohort - Outcomes of the aCQuiRE (Ckd. Qld fabRy Epidemiology) study. *BMC Nephrol.* 2022;23(1).

45. Beirão I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, Laranjeira F, et al. Biomarkers and Imaging Findings of Anderson-Fabry Disease—What We Know Now. *Diseases.* 2017;5(2):15.

46. Barros LR, Jiménez SJ, Roncallo A, López F, Conde JC, Martínez T, et al. Colombian consensus of experts on evidence-based recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of fabry's disease with renal involvement. *Rev Colomb Nefrol.* 2022;9(1):e591-e591.

47. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):509.

48. Terry W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):505-17.

49. Barbey F, Lidove O, Schwarting A. Fabry nephropathy: 5 years of enzyme replacement therapy—a short review. *Clin Kidney J.* 2008;1(1):11-9.

50. Sanchez-Niño MD, Perez-Gomez MV, Valiño-Rivas L, Torra R, Ortiz A. Podocyturia: why it may have added value in rare diseases. *Clin Kidney J.* 2019;12(1):49.

51. Jaurretche S, Perez GR, Venera G. High Lyso-Gb3 Plasma Levels Associated with Decreased miR-29 and miR-200 Urinary Excretion in Young Non-Albuminuric Male Patient with Classic Fabry Disease. *Case Reports Nephrol.* 2019;2019.

52. Rozenfeld PA, de los Angeles BM, Quieto P, Pisani A, Feriozzi S, Neuman P, et al. Pathogenesis of Fabry nephropathy: The pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):132-41.

53. Herrero CJA. Nefropatía por enfermedad de Fabry. *Nefrología.* 2011;2(1):88-96.

54. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):151-9.

55. Warnock DG, Daina E, Remuzzi G, West M. Enzyme replacement therapy and Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(2):371-8.

56. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med.* 2013; 274(4): 331-41.

57. Langeveld M, Hollak CE, Klein Van Loon S, Van Der Veen S, El Sayed M, Eskes E. Protocol Diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands. Amsterdam: Universitair Medische Centra; 2020

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

