

Paciente adulto con alteraciones cardiacas secundarias a enfermedad de Fabry

An adult patient with heart abnormalities secondary to Fabry disease

Diego H. Hoyos¹, Luis G. Celis^{2*}, Kelly J. Castaño¹, María X. Arteaga¹, Carolina León-Arroyo²,
Manuela Franco-Sánchez², Juan J. Villamarín² y Santiago Velásquez-Martínez²

¹Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia ²Universidad Católica de San Antonio de Murcia, Murcia. España

Resumen

Introducción: La enfermedad de Fabry es una entidad crónica, progresiva, poco frecuente, de origen genético y patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Se caracteriza por déficit enzimático de alfa-galactosidasa causado por mutaciones en el gen GLA, lo que produce almacenamiento anormal de esfingolípidos celulares y tisulares. **Caso clínico:** Se describe el caso de un paciente de 53 años, con antecedente familiar y compromiso cardíaco predominante, dado por hipertrofia ventricular izquierda, arritmias auriculares e insuficiencia cardíaca congestiva secundaria, quien, adicionalmente, tiene manifestaciones multisistémicas que han evolucionado desde la infancia. Entre los pilares de tratamiento requirió implantación definitiva de marcapasos y terapia de reemplazo enzimático. **Conclusiones:** La enfermedad de Fabry es una entidad de compromiso sistémico y progresivo, de baja prevalencia, cuya importancia se debe reflejar en el entrenamiento del personal de salud para el adecuado diagnóstico, con miras a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry. Miocardiopatía hipertrófica. Terapia de reemplazo enzimático.

Abstract

Introduction: Fabry's disease is a chronic, progressive and a multisystemic disease of genetic origin, with a recessive pattern of inheritance tied to the X chromosome, characterized by the lysosomal deposit of globotriaosylceramide as a consequence of a deficiency in the activity of the alpha-galactosidase A enzyme. **Clinical case:** We present a clinical case of a 53-year old male patient carrying this disease with family history of Fabry's disease, who suffers cardiac compromise as the main clinical manifestation. He is a patient who required the implantation of a permanent pacemaker and enzyme replacement therapy. **Conclusions:** Fabry's disease is a systemic and progressive disease, low frequency, and not well known by the health personnel, which implies a late diagnosis, being the cardiac compromise the second in frequency after renal compromise, which can lead to the patient to a hypertrophic cardiomyopathy and a rhythm and cardiac conduction disorder.

Keywords: Fabry disease. Hypertrophic myocardiopathy. Enzyme replacement therapy.

*Correspondencia:

Luis G. Celis
E-mail: luis.celis@unisabana.edu.co

Fecha de recepción: 18-04-2020
Fecha de aceptación: 13-05-2021
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000199

Disponible en internet: 20-12-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(Sup 4):11-19
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Fabry, también conocida como enfermedad de Anderson-Fabry, fue inicialmente descrita por los dermatólogos Johan Fabry, en Alemania, y William Anderson, en Gran Bretaña en 1898, quienes realizaron reportes de pacientes que presentaban angioqueratomas generalizados y descubrieron la asociación genética con el compromiso multisistémico.

Se trata de una enfermedad hereditaria de depósito lisosomal, que se asocia a patrón de herencia recesivo, ligada al cromosoma X. Se manifiesta mayormente en población masculina; sin embargo, por el fenómeno de lyonización podría aparecer incluso en mujeres¹. Se produce por mutación del gen *GLA*, encargado de codificar para la α -galactosidasa A, que genera déficit completo o parcial de la enzima.

Causa acumulación de glucoesfingolípidos, en especial de globotriaosilceramida (Gb3), en los lisosomas de distintas células (endotelio, eritrocitos, epitelio renal, miocardio, neuronas y córnea) y ocasiona una respuesta inflamatoria que lleva a isquemia y daño tisular¹⁻³. Se han descrito dos variantes de la enfermedad: clásica (manifestaciones graves) y no clásica (manifestaciones menos graves)⁴.

Los síntomas dependen de la edad del paciente⁵ (Tabla 1). No obstante, ha sido difícil demostrar una relación causal entre genotipo-fenotipo, ya que cada paciente suele presentar una variante distinta⁶. Adicionalmente, la variedad de síntomas puede ser interpretada como enfermedades independientes en la práctica médica y, por ello, suele ser difícil llegar al diagnóstico.

Está clasificada entre las enfermedades raras o huérfanas por errores innatos del metabolismo. En este grupo se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal, en cuyo caso, la enfermedad de Fabry es la segunda enfermedad de depósito más frecuente, superada por la enfermedad de Gaucher. Se habla de un trastorno panétnico, cuya estimación de incidencia anual es de 1 por cada 80.000 nacidos vivos, cuando se consideran las variantes de aparición tardía de la enfermedad.

Las investigaciones epidemiológicas sugieren que su prevalencia se define según el pico mínimo y máximo registrado por estudios recientes, desde 1 de cada 80.000, hasta 1 de cada 117.000 para hombres, mientras que en mujeres los resultados parecen ser inconclusos⁷. Aproximadamente, entre 1 de cada 22.000 y 1 de cada 40.000 varones tienen una mutación que, en teoría, produciría las manifestaciones típicas de Fabry.

Más aún, concluyen que en 1 de cada 1.000 y 1 de cada 3.000 varones, así como en 1 de cada 6.000 y 1 de cada 40.000 mujeres hay presencia de una mutación que, en teoría, manifiesta una versión atípica o tardía de dicho trastorno⁷.

Estudios realizados en Colombia indican que, de una muestra de 4.700 personas, únicamente 31 padecían enfermedad de Fabry⁸. Se considera que existen 1.100 individuos con enfermedad de Fabry, pero únicamente se han reportado 150 casos hasta enero de 2017 y tan sólo el 50% está en terapia de reemplazo enzimático (TRE); adicionalmente, el 70% son mayores de 18 años^{6,7}. A pesar de estas cifras, se requieren estudios que permitan hacer un registro apropiado de su prevalencia nacional.

Este estudio se realizó bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki, los cuales velan por los intereses de los sujetos estudiados. Dado que se trata de un paciente mayor de edad en pleno uso de sus facultades, es él mismo quien firma del consentimiento informado antes del inicio del proceso investigativo.

Se describe el caso clínico de un paciente masculino de 53 años, con diagnóstico de enfermedad de Fabry, se realiza un seguimiento y se describe el compromiso cardíaco que puede llegar a desarrollar la enfermedad. Adicionalmente, se hace una revisión de la literatura para determinar la importancia del diagnóstico oportuno y del tratamiento adecuado pese a las dificultades de su alcance en el territorio colombiano.

Se realizó una búsqueda de la literatura usando los términos: Enfermedad de Fabry y Compromiso Cardíaco y las palabras clave en las bases de datos electrónicas: PubMed, ScienceDirect y Scopus. Posteriormente, se explican al paciente los estudios y conductas a seguir, y este acepta y firma el consentimiento informado.

Se procedió a elaborar la historia clínica, la genealogía —dados sus antecedentes familiares— y el examen físico completo. Se tomaron los paraclínicos pertinentes, entre ellos muestras de sangre para estudio molecular y enzimático, además de imágenes para el adecuado diagnóstico de la enfermedad.

Caso clínico

Paciente masculino de 53 años, quien ingresó al servicio de urgencias por presentar dolor precordial tipo picada, súbito, de características punzantes, de escasos segundos de evolución. Como antecedentes refiere enfermedad de Fabry desde la infancia que se manifiesta con acroparestesias e hipohidrosis, asociado a intolerancia al calor, diarreas frecuentes y

Tabla 1. Predominio de manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad de Fabry de acuerdo con la edad

Infancia	Adolescencia	Adultez
<ul style="list-style-type: none"> – Acroparesia – Angioqueratoma – Afecciones oculares 	<ul style="list-style-type: none"> – Angioqueratoma – Proteinuria – Lipiduria – Hematuria – Fiebre – Dolor abdominal – Hipohidrosis 	<ul style="list-style-type: none"> – Falla renal crónica – Hipertrofia ventricular izquierda y arritmias – Ataque cerebrovascular

cefalea de intensidad 8/10 persistente, sin signos de alarma. Negó otros antecedentes patológicos y terapia farmacológica.

Manifestó que su madre y cuatro hermanos son portadores de la enfermedad de Fabry, dos de los cuales son tratados con terapia de reemplazo enzimático (Fig. 1). Adicionalmente, refirió tabaquismo pesado de un paquete al día por 40 años (40 paquetes año).

Examen físico (Tabla 2) (Fig. 2)

Estudios paraclínicos

- Electrocardiograma: bradicardia extrema con una FC de 38 lpm; además, se halló disociación auriculoventricular y troponinas I negativas.
- Ecocardiograma: fracción de eyección del 69%, hipertrofia de paredes, válvula mitral engrosada con insuficiencia grado II, insuficiencia tricuspídea grado II y leve aumento del tamaño de las aurículas.

Se trasladó a UCI para implante de marcapasos transitorio y estudios complementarios. Se realizó coronariografía y ventriculograma, en los cuales no se evidenciaron lesiones epicárdicas. Se reportaron hallazgos compatibles con enfermedad microvascular moderada y ventrículo izquierdo de tamaño normal, hipertrófico, con fracción de eyección del 60% e insuficiencia mitral leve. Se realizaron estudios de laboratorio (electrolitos, TSH, glicemia, creatinina, proteinuria y perfil lipídico) los cuales estuvieron dentro de los parámetros normales. Fue trasladado a la UCI donde se le implantó un marcapasos bicameral definitivo; procedimiento que estuvo a cargo del servicio de electrofisiología.

Los estudios complementarios revelaron la actividad de la enzima alfa-galactosidasa en leucocitos menor del 1%. El estudio molecular reflejó la mutación del brazo corto del cromosoma X a en el gen *GLA* heterocigoto en el exón 2 (c, 298 A > T; TpR100x). Los niveles de Gb3 en sangre estaban elevados. El reporte del ecocardiograma arrojó fracción de eyección del 62%, disfunción diastólica

tipo I, engrosamiento de músculos papilares, grosor de paredes de 16 mm, insuficiencia mitral y tricuspídea grado I y aurícula izquierda levemente dilatada. La RM cardiaca evidenció un realce tardío mesocárdico del 7.4% y fibrosis septal (Fig. 3). El reporte de la RM cerebral indicó leucoencefalopatía microangiopática (Fig. 4). La espirometría reportó obstrucción leve, en tanto que la audiometría tonal reveló hipoacusia leve.

Discusión

Se presenta el caso clínico de paciente de sexo masculino de 53 años (actualmente 56 años), con antecedente de enfermedad de Fabry, que manifiesta compromiso cardiaco por bloqueo auriculoventricular completo y dolor precordial. No se documentan lesiones epicárdicas en la arteriografía coronaria. Por otro lado, se descartaron otras causas de bloqueo auriculoventricular (inducidas por fármacos, trastornos electrolíticos y tiroideos).

Adicionalmente, se solicitó ecocardiograma transtorácico en el que se evidenció hipertrofia miocárdica (MHC) y ventriculograma sin un factor de riesgo evidente.

Sospecha diagnóstica

Se debe tener sospecha diagnóstica en el caso de pacientes adultos con MHC con grosor de la pared mayor o igual a 15 mm en uno o más segmentos del ventrículo izquierdo, determinado por cualquier técnica de imagen que no puede ser explicada por condiciones de sobrecarga.

Por lo anterior fue necesario buscar causas neuromusculares, mitocondriales, síndrome de malformación, amiloidosis, inducción por fármacos o errores innatos del metabolismo, entre los que se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal.

Correlacionar síntomas sistémicos, como acroparesias, hipohidrosis, sintomatología digestiva e intolerancia al calor y al frío, asociados a antecedentes familiares relevantes de la enfermedad de Fabry (Fig. 2), llevó a realizar los estudios de tamizaje y diagnóstico de la enfermedad en el paciente, así como su compromiso sistémico.

Fenotipo

Las manifestaciones cardiacas se presentan con mayor frecuencia en el fenotipo masculino, en la forma clásica de la enfermedad (poca o nula actividad de la alfa GAL)⁸⁻¹¹. Pueden ir en paralelo con compromiso y

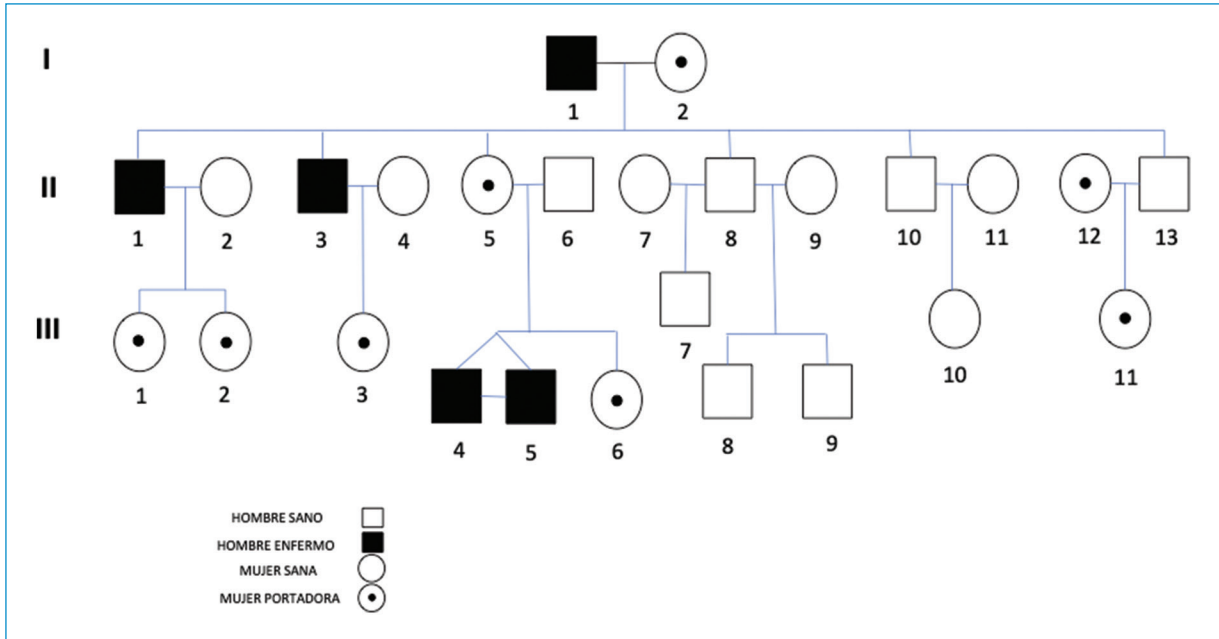


Figura 1. Familiograma de paciente. Se indagan antecedentes familiares y se encuentra que la enfermedad muestra un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.



Figura 2. Lesiones puntiformes menores de 1 mm de diámetro; indoloras. **A-B:** región genital. **C-D:** en abdomen inferior.

Tabla 2. Examen físico

Signos vitales	– Presión arterial: 150/90 mm Hg – Frecuencia cardiaca: 38 lpm – Frecuencia respiratoria: 18 rpm – Saturación de oxígeno: 98%.
Auscultación cardiopulmonar	– Ruidos cardiacos rítmicos, bradicárdicos, sin soplos, sin extrasístoles; no se evidencian edemas
Examen neurológico	– Hipoestesias de manos y pies
Dermatológico	– Lesiones purpúricas puntiformes no dolorosas en abdomen inferior y región genital (Fig. 2)

La enfermedad de Fabry debe ser considerada en todo hombre alrededor de los 40 años con MCH, especialmente si la hipertensión arterial no está involucrada o no se puede explicar únicamente por condiciones de carga anómalas¹². (Tabla 3)

Compromiso renal

La mortalidad renal era la causa de muerte primaria en los pacientes con enfermedad de Fabry, previo al advenimiento de la terapia dialítica; la edad media de muerte eran los 41 años.

manifestación en otros órganos, como ocurrió en el caso clínico descrito.

El paciente presenta el fenotipo clásico variante cardiaca, que suele aparecer en forma tardía, alrededor de los 40 años o más.

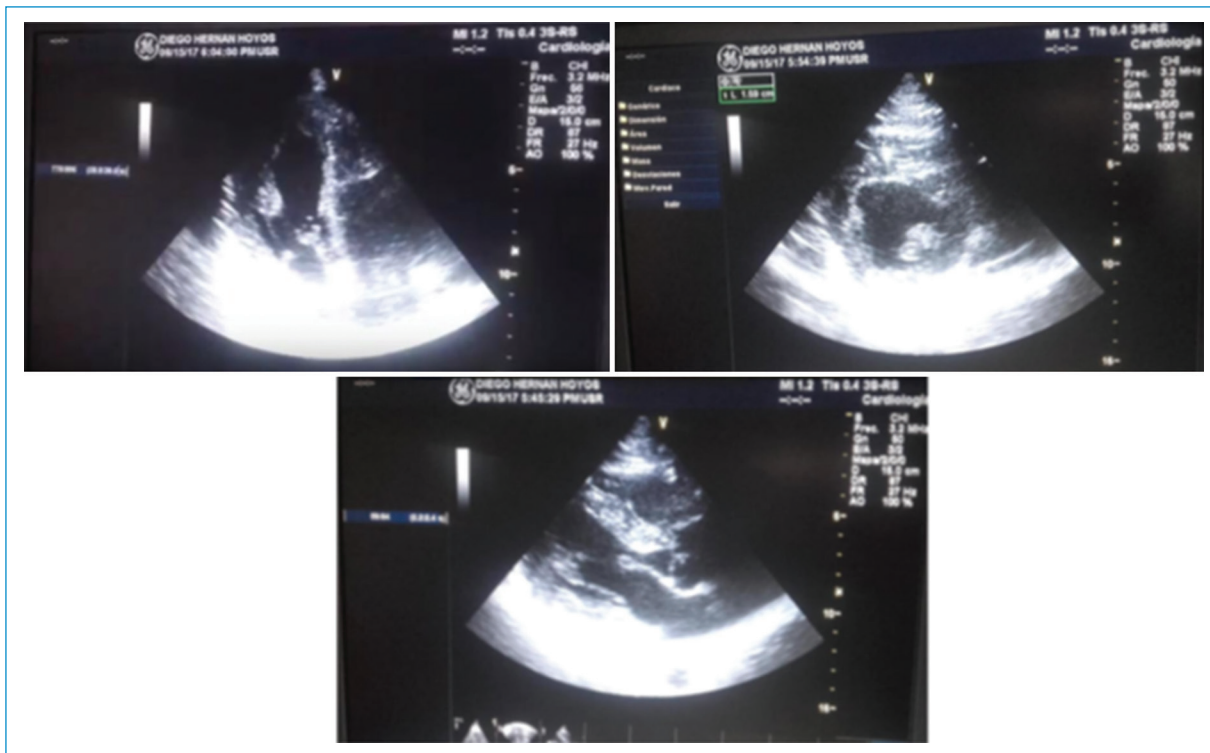


Figura 3. Resonancia magnética cardíaca. Se reporta un realce tardío mesocárdico del 7.4% y fibrosis septal.

La Fabry Outcome Survey (FOS) con pacientes enrolados entre el 2001 y 2007 reportó 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 mujeres¹³.

Diagnóstico

En el caso de los hombres, la confirmación de la enfermedad se logra con la confirmación de actividad de la α -galactosidasa menor al 1%, la mutación en el gen del cromosoma X, la acumulación de GL3 en sangre, las manifestaciones clásicas de la enfermedad y un componente familiar, hallazgos que se hicieron presentes en el paciente del caso.

Entre los criterios para el diagnóstico definitivo de la enfermedad en el sexo masculino están:

- Mutación del gen *GLA*
- Deficiencia enzimática de α -galactosidasa A del 5% en leucocitos

Estos dos criterios deben ir acompañados de:

- Uno o más signos o síntomas característicos de esta enfermedad (dolor neuropático, córnea *verticillata*, angioqueratomas)

- Incremento plasmático de Gb3 o antecedente familiar con diagnóstico definitivo de enfermedad de Fabry con mutación en el gen *GLA*.

Para la población femenina los criterios diagnósticos incluyen:

- Mutación del gen *GLA* con o sin deficiencia de la enzima α -galactosidasa A en leucocitos

Estos dos criterios, al igual que en la población masculina, deben ir relacionados con la presencia de uno o más signos o síntomas característicos de esta enfermedad (ya mencionados) o del incremento plasmático de Gb3 o del antecedente familiar con diagnóstico definitivo de enfermedad de Fabry con mutación en el gen *GLA* (Tabla 4).

Estudios complementarios

El ecocardiograma se debe realizar en etapa basal y repetirse a los seis meses. Luego, si los hallazgos son normales, se realizará una vez por año. Si son patológicos, se debería controlar cada seis meses en pacientes sin cardiopatía evidente (prevención primaria) o una vez por año en pacientes con cardiopatía evidente. La RM cardíaca es necesaria para investigar fibrosis, la cual es más relevante en mujeres sin hallazgos de VIH¹⁻¹³.

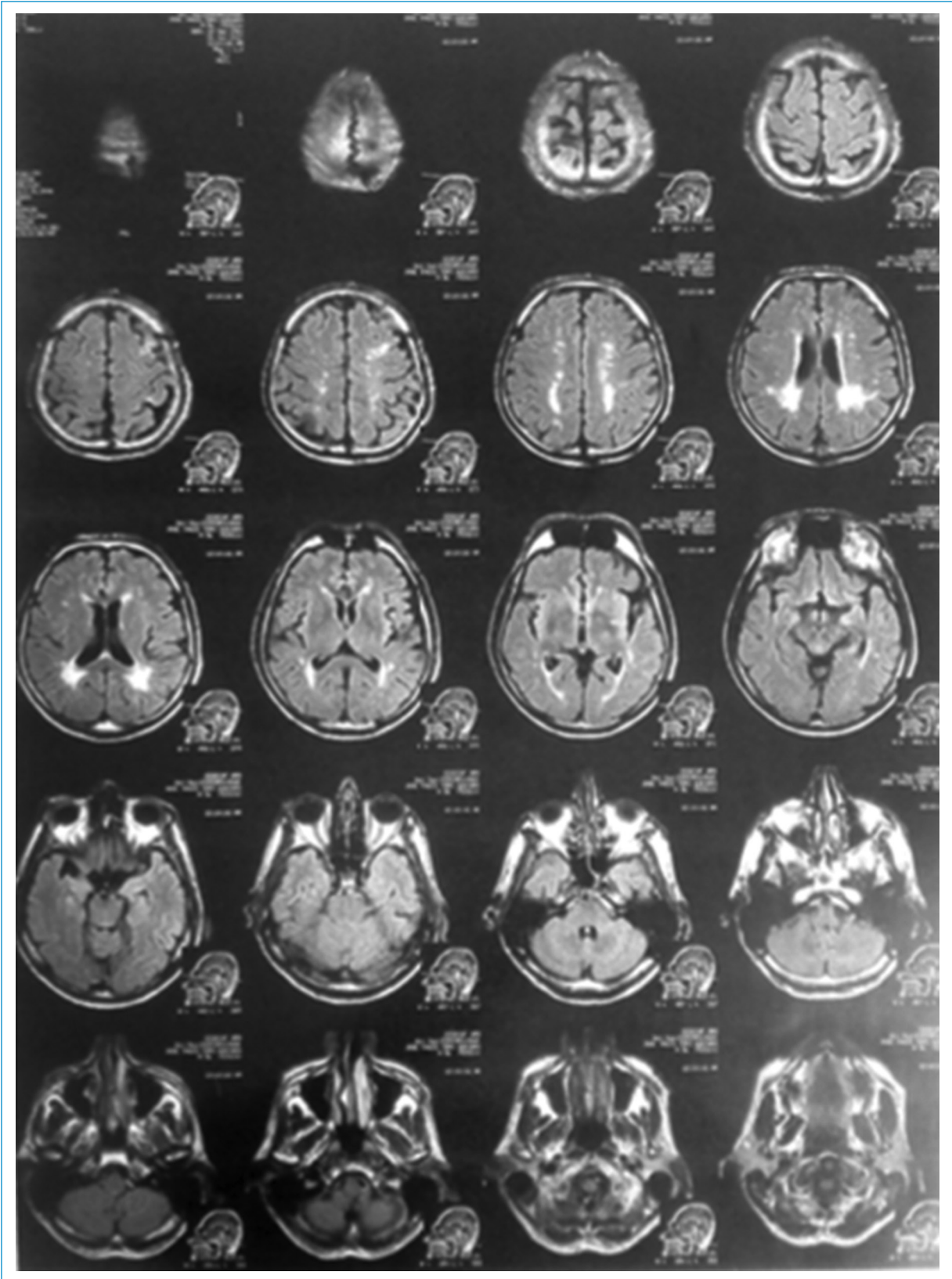


Figura 4. Resonancia magnética cerebral. Leucoencefalopatía microangiopática.

Tabla 3. Compromiso cardiovascular

– Hipertrofia del ventrículo izquierdo de 13 mm
– Miocardiopatía hipertrófica mayor a 16 mm
– Disfunción diastólica
– Valvulopatía: engrosamiento mitral y aórtico con insuficiencia (especialmente de la válvula mitral)
– Enfermedad microvascular
– Infarto o
– Angina
– Dilatación de la raíz aórtica
– Trastornos de la conducción (bloqueos auriculoventriculares)
– Arritmias
– Síncope
– Insuficiencia cardíaca

Tratamiento

El pilar de tratamiento es el manejo de los desórdenes cardiovasculares. Lo anterior incluye dieta apropiada, actividad física y control de los principales factores de riesgo. En caso de presentar afecciones cardíacas puntuales, como es el caso de las arritmias, la cardiopatía isquémica y la hipertrofia ventricular izquierda, muy comunes en estos pacientes, se debe proseguir con el manejo estándar.

El segundo pilar consiste en la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con el fin de manejar específicamente el déficit enzimático¹³.

Terapia de reemplazo enzimático

La TRE consiste en proveer al paciente de la enzima deficiente, la α -galactosidasa A. Actualmente, existen dos formulaciones de α -galactosidasa A recombinante humana. La primera consiste en la agalsidasa alfa (Replagal[®]) proveniente de la línea celular humana genéticamente modificada; y la segunda consiste en la agalsidasa beta (Fabrazyme[®]) producida por la línea celular de ovario de hámster en la China (UptoDate 1-4). En términos generales, mejoran la sintomatología del paciente en cuanto al dolor y la disminución de los depósitos endoteliales y tisulares de Gb3 y mejoran la calidad de vida. Son formulaciones que no se unen a proteínas plasmáticas ni requieren ajuste en la insuficiencia hepática ni renal¹³.

Aún no existen estudios que comparen la eficiencia de ambos productos, el inicio oportuno del tratamiento ni la duración; sin embargo, se ha visto mayor beneficio clínico cuanto más temprano sea el inicio del manejo enzimático (UptoDate 5-6). Está claro que el manejo

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Fabry según el sexo

Masculino	Femenino
Mutación <i>GLA</i>	Mutación <i>GLA</i>
+	+
Deficiencia α -galactosidasa A < 5% de medida valor de referencia en leucocitos	Normal o deficiencia α -galactosidasa A en leucocitos
A o B o C	
A	Una o más características de EFE signos/síntomas (dolor neuropático, córnea <i>verticillata</i> , angioqueratomas
B	Incremento plasmático (lyso) Gb3 (rango masculino diagnóstico definitivo de enfermedad de Fabry)
C	Miembro familiar con diagnóstico definitivo de enfermedad de Fabry con mutación <i>GLA</i>

resulta costoso: se estima que la terapia con Fabrazyme[®] durante un año pueda costar USD \$300,000 en los Estados Unidos y Europa.

Inicio de la TRE

Existen múltiples guías que se acercan a la aproximación del manejo de la enfermedad de Fabry; sin embargo, no existen criterios específicos para el inicio de este. La TRE se determina según la clasificación del paciente: pacientes masculinos con afectación clásica, pacientes masculinos con presentación atípica, y pacientes femeninos portadores.

Pacientes masculinos con presentación clásica. Se inicia manejo a todos los pacientes homocigotos con niveles de α -galactosidasa A mínimos o indetectables tan pronto se realice el diagnóstico sin importar la presencia o no de manifestaciones clínicas (UptoDate 7). Existen recomendaciones adicionales realizadas por el Grupo Renal Europeo de Buena Práctica, que establece no iniciar el manejo en pacientes con proteinuria (> 1 gramo al día) o una tasa de filtración glomerular reducida (< 60 ml/min por 1.73 m²) la cual no haya sido controlada (UptoDate 8).

Pacientes masculinos con presentación atípica y mujeres portadoras. En ambos casos se inicia manejo de TRE cuando se evidencian manifestaciones

clínicas típicas de la enfermedad: renales, neurológicas, cardiovasculares y gastrointestinales. En algunos casos se ha descrito el inicio del tratamiento en pacientes asintomáticos, sin embargo, con una acumulación de Gb3 considerable (UptoDate 9).

Terapia coadyuvante

En los últimos años ha surgido una nueva línea de tratamiento la cual se considera oportuna para un manejo coadyuvante: Migalastat®. Se trata de un medicamento oral el cual se une y estabiliza las formas mutantes específicas de la α -galactosidasa facilitando el transporte de la enzima a los lisosomas y aumentando la actividad enzimática. En estudios clínicos se ha comprobado que aumenta las concentraciones de la α -galactosidasa A y disminuye la acumulación de la Gb3 (UptoDate 10). Esta terapia ha sido aprobada en Estados Unidos y Europa como primera línea para pacientes con genes variantes de la α -galactosidasa presente en el 35 al 50% de los pacientes con enfermedad de Fabry.

Conclusiones

La enfermedad de Fabry es una entidad de compromiso sistémico y progresivo, de baja frecuencia y poco conocida por el personal de salud, lo que implica, en la mayoría de los casos, un diagnóstico tardío y poco oportuno. El compromiso cardíaco es una de las manifestaciones más importantes, siendo la segunda en frecuencia después del daño renal. Se caracteriza por miocardiopatía hipertrófica, trastorno del ritmo y conducción cardíaca.

Se presenta el caso clínico de un paciente de edad adulta con manifestaciones multisistémicas de predominio cardíaco desde la niñez, quien presenta el patrón no clásico de la enfermedad. Al hacer una correlación del paciente con lo encontrado en la literatura, se evidencia relación estrecha y cumplimiento de criterios diagnósticos.

El paciente es una de las 21 personas en Colombia con la oportunidad recibir la TRE, que le ha mejorado su calidad de vida, a pesar de tener una enfermedad de alto costo y poca disponibilidad en los países latinoamericanos.

Finalmente, es importante resaltar la necesidad de preparación y entrenamiento del personal de salud en cuanto a la enfermedad, así como en la disponibilidad de herramientas diagnósticas tempranas, para evitar que estos pacientes lleguen a estadios finales y poco

alentadores que modifican su calidad de vida y pueden trascender a sus hijos y familia. Por lo tanto, es importante educar a los pacientes diagnosticados y mencionar las implicaciones que tienen para ellos mismos, así como para sus hijos y su descendencia.

Por la situación actual de pandemia no fue posible actualizar paraclínicos ni complementar con estudios adicionales.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Olivera-González S, Josa-Laorden C, Torralba-Cabeza MA. The pathophysiology of Fabry disease. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2018;218(1):22-8.
2. Krasnwich D, Sindransky E. Enfermedades por almacenamiento lisosómico. En: Goldman L, Ausiello D, Shafer A (eds.). *Tratado de Medicina Interna*, 25.ª ed. [Internet]. Elsevier; 2016, p. 1400-5 [citada 3 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/goldman-cecil.-tratado-de-medicina-interna/978-84-9113-765-8>.
3. Bayllis S, kumar M, Hernández-Martín A, Burton B, Cohen B, Itin P, et al. Otras genodermatosis. *Dermatología*. 2018;63:1026-1056.
4. 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. *Nefrología Latinoamericana*. 2017;14(1):27-38.
5. López Rodríguez M. Treatment in Fabry disease. *Rev CI Esp (English Edition)*. 2018;218(9):489-95.
6. Torregrosa JV. Aspectos actuales de la enfermedad de Fabry. *Med Clin*. 2018;151(5):196-7.
7. Mauer M, B Koop J, Schiffmann R. Fabry disease: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. 2018 [cited 2019 Sep 8]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-clinical-features-and-diagnosis>
8. Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk colombian subjects. *JIMD Reports*. 2013;11:107-16.
9. Gutiérrez-Amavizca BE, Figuera LE. Aspectos de actualidad en enfermedad de Fabry. *Med Int Mex*. 2012;28(2):177- 181.
10. Fabry disease (2017). Orphanet: Fabrydisease.Orpha.net. Disponible en: <https://www.orpha.net>

11. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen EI, et al. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(9):1470-9.
12. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, 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 Rep*. 2019;19:100454. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100454.
13. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab*. 2016;117(2):104-13.
14. Terryn 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.
15. 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.
16. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47 Suppl 1:S111.