



Enfermedad de Fabry en el adulto

CUESTIONES CLAVE

Documento ibérico multidisciplinar

AUTORES: Dr. Patricio Aguiar
Dr. Miguel F. Gago
Dra. María Guedes Marques
Dr. Álvaro Hermida
Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa
Dr. Tomás Pérez-Concha
Dr. José F. Rodríguez Palomares

Con el Aval Científico de las Sociedades Españolas y Portuguesas:





Realización: Luzán 5 Health Consulting, S.A.
Pasaje Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Enfermedad de Fabry en el adulto. Cuestiones clave.

©2021, Amicus Therapeutics

ISBN: 978-84-18420-98-6.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición de la Sociedad Española de Nefrología (SEN).

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.



Índice

Autores

- 1** ¿Cuándo se debe sospechar un caso de enfermedad de Fabry (EF)?
Tabla 1. Criterios para la clasificación fenotípica de la EF.
Resumen.
- 2** ¿Cómo se confirma el diagnóstico de EF?
Figura 1. Algoritmo diagnóstico actualizado de la EF.
- 3** ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento específico de la EF en adultos?
Tabla 2. Recomendaciones para el inicio del tratamiento específico en pacientes adultos con enfermedad de Fabry.
Tabla 3. Criterios recomendados para suspender o no iniciar el tratamiento específico en pacientes adultos con enfermedad de Fabry.
- 4** ¿Cómo se puede demostrar la afectación cardíaca en la EF?
Tabla 4. Resumen de pruebas cardíacas útiles en la miocardiopatía por EF.
- 5** ¿Cómo se puede demostrar la afectación renal en la EF?
Tabla 5. Resumen de pruebas renales útiles en la nefropatía por EF.
- 6** ¿Cómo se puede demostrar la afectación neurológica en la EF?
Tabla 6. Resumen de pruebas del sistema nervioso central y periférico (SNC y SNP) útiles en la EF.
- 7** ¿Qué otras manifestaciones pueden aportar pruebas de la afectación orgánica por la EF?
- 8** ¿Cuáles son los tratamientos específicos disponibles para la EF?
Tabla 7. Tratamientos específicos disponibles para la EF.
- 9** ¿Cómo se vigila la evolución de un paciente con EF?
Tabla 8. Lista de evaluaciones para el seguimiento de los pacientes adultos con EF.
- 10** ¿Qué se considera estabilidad o progresión en la EF?



Autores

Dr. Patricio Aguiar

Medicina Interna. Centro de Referencia en Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Centro Hospitalar e Univeritário de Lisboa Norte (Portugal). Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (Portugal).

Dr. Miguel F. Gago

Instituto de Investigación de Ciencias de la Vida y Salud (ICVS), Facultad de Medicina, Universidad de Minho, Braga (Portugal). Departamento de Neurología, Centro de Referencia en Enfermedades de Depósito Lisosomal, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães (Portugal), miembro de la Red Europea de Referencia de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (MetabERN).

Dra. María Guedes Marques

Centro Hospitalar e Univeritário de Coimbra (Portugal). Responsable de enfermedades genéticas renales en el Departamento de Nefrología y miembro de la Red Europea de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, responsable de Enfermedades Lisosomales en adultos en el Grupo Centro de Portugal.

Dr. Álvaro Hermida

Medicina Interna. CSUR Enfermedades Metabólicas Congénitas Santiago de Compostela (España). Universidad de Santiago de Compostela (USC)

Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa

Facultativo Especialista en Nefrología en el Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Alicante (España).

Miembro del Comité de Enfermedad de Fabry en el Hospital General Universitario de Alicante (España).

Dr. Tomás Pérez-Concha

Facultativo Especialista en Enfermedades Cerebrovasculares en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Cruces (Baracaldo, Vizcaya, España)

Dr. José F. Rodríguez Palomares

Unidad de Cardiopatías Familiares y Patología Aórtica (CSUR) (España). Servicio de Cardiología Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona (España). Institut de Recerca (VHIR). Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) (España). Centro de Investigación Biomédica en Red-CV. CIBER CV (España).

Coordinador de la Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona (España).



¿Cuándo se debe sospechar un caso de enfermedad de Fabry (EF)?

A. Sospecha clínica de EF en adultos

La EF es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima lisosomal α -galactosidasa A (el gen *GLA*).

Las mutaciones del gen *GLA* reducen o anulan la actividad de la enzima α -galactosidasa A (α -Gal A), lo que da lugar a la acumulación progresiva de globotriaosilceramida (GL-3 o Gb3) y su forma desacilada, la globotriaosilesfingosina (liso-GL-3 o liso-Gb3), en el plasma, la orina y en una amplia variedad de células de todo el organismo. Esta acumulación es más notable en las células endoteliales vasculares, en los podocitos, en los cardiomiocitos, en las células de músculo liso de las arterias y otros en tipos de células de los riñones, del sistema nervioso y de otros órganos (1).

La EF es clínicamente heterogénea y lentamente progresiva. Esta enfermedad puede presentarse con un fenotipo clásico, observado casi siempre en varones sin actividad enzimática residual, o con un fenotipo no clásico, también conocido como fenotipo de inicio tardío (). Los pacientes con

EF clásica suelen presentar signos y síntomas característicos que aparecen en la infancia o adolescencia, como dolor neuropático, córnea *verticillata* y angioqueratoma; aunque más inespecíficos, a menudo presentan también síntomas digestivos y otros trastornos relacionados con el sistema nervioso periférico (anomalías de la sudoración). La EF clásica a largo plazo y la EF de inicio tardío se manifiestan en adultos con insuficiencia renal progresiva, miocardiopatía hipertrófica, trastornos del ritmo cardíaco e ictus. Los varones con **EF no clásica** suelen tener cierta actividad enzimática residual y concentraciones más bajas de liso-Gb3 plasmática. Esta EF de inicio tardío se caracteriza por una evolución más variable, en la que las manifestaciones pueden limitarse a un solo órgano. Esto es especialmente cierto en el caso de las mujeres, en las que, debido al fenómeno de lionización, el espectro de la enfermedad va desde fenotipos asintomáticos o fenotipos leves de inicio tardío hasta el fenotipo clásico grave (como el que se observa en los varones) (2,5-7).

Por tanto, los **pacientes adultos con EF** se identifican a menudo en estudios de cribado de personas con ictus, nefropatía crónica o miocardiopatía hipertrófica.

1 ¿Cuándo se debe sospechar un caso de enfermedad de Fabry (EF)?

Tabla 1. Criterios para la clasificación fenotípica de la EF.

Fuente: adaptado de Arends M, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1631-41 (2).

Fenotipo	Varones	Mujeres
EF clásica		
	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación del gen <i>GLA</i>^a. • Uno o más de los siguientes síntomas característicos de la EF: dolor neuropático, angioqueratoma o córnea <i>verticillata</i>. • Actividad de la aGAL leucocitaria muy disminuida o nula (< 5% del valor medio normal). 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación del gen <i>GLA</i>^a. • Uno o más de los siguientes síntomas característicos de la EF: dolor neuropático, angioqueratoma o córnea <i>verticillata</i>.
EF no clásica		
	Mutación del gen <i>GLA</i> , pero no se cumplen los criterios de la EF clásica.	

aGAL: α -galactosidasa A. ^aEn esta publicación (2), determinadas variantes genéticas (A143T*, P60L, D313Y, R118C*, T385A, IVS0-10 > T y el haplotipo complejo IVS0-10C > T/IVS4-16A^a > G/IVS6-22C > T) se consideraron no asociadas a la EF (variantes neutras). En los pacientes en que no fue posible la clasificación a partir de estos criterios, la decisión definitiva se basó en el criterio del médico responsable del paciente.

*La patogenicidad de estas variantes sigue siendo contradictoria en la bibliografía: por ejemplo, A143T se considera una variante de significado incierto (VSI) según un artículo reciente (3); la variante R118C se describe como patogénica en una publicación reciente (4).

Las indicaciones para el cribado de la nefropatía de Fabry son, de acuerdo con las guías de la ERBP (8):

- Pacientes varones con enfermedad renal crónica (ERC) menores de 50 años, sin un diagnóstico renal fiable (enunciado sin clasificar).
- Mujeres con ERC no filiada, independientemente de la edad, con otros síntomas sin causa aparente que podrían deberse a la EF (enunciado sin clasificar).

La hipertensión arterial no debe ser un criterio de exclusión, ya que más del 50% de los pacientes con EF tienen hipertensión entre leve y moderada, especialmente cuando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es < 60 ml/min/1,73 m² (9-11).

Por todo lo anterior, si nos centramos en los adultos, la sospecha clínica tiende a aparecer asociada a síntomas renales,

cardíacos o del sistema nervioso central (SNC) que no pueden explicarse por las enfermedades más prevalentes o por los factores de riesgo más frecuentes. También, el hallazgo de signos y síntomas característicos del fenotipo clásico debe suscitar sospecha (1,12) (véase el resumen).

B. Sospecha familiar

Cuando se establece el diagnóstico de EF en un nuevo paciente, el cribado clínico y genético de los familiares de riesgo es de vital importancia. La herencia ligada al cromosoma X de la EF hace que el cribado en cascada en las familias sea eficaz y tenga un alto rendimiento diagnóstico durante, por término medio, tres generaciones en torno a un caso

inicial (13). Un estudio de revisión genealógica reveló que, por término medio, se diagnosticaba la EF en al menos cinco familiares después del diagnóstico de un probando (14). Estos familiares pueden ser diagnosticados en etapas relativamente tempranas del proceso de la enfermedad. Existen herramientas web que facilitan la elaboración de una genealogía. Debe utilizarse la nomenclatura genealógica de la National Society of Genetic Counselors (NSGC) (15).

Además, debe prestarse asesoramiento genético para abordar todas las cuestiones personales, culturales o éticas relacionadas (10,13). Una vez establecido el diagnóstico genético, los pacientes deben someterse a una evaluación clínica completa y a un tratamiento adecuado (1).

RESUMEN:

la sospecha clínica de EF debe plantearse en los pacientes adultos que presenten cualquiera de estos signos y síntomas

- Hipertrofia ventricular izquierda de etiología desconocida, arritmia (la sospecha debe plantearse incluso en pacientes hipertensos).
- Enfermedad renal crónica de etiología desconocida, microalbuminuria, proteinuria (la sospecha debe plantearse incluso en pacientes hipertensos).
- Ictus criptogénico en adultos jóvenes.
- Angioqueratomas.
- Dolor en las extremidades (diagnóstico diferencial con trastornos reumáticos, fibromialgia) (16).
- Córnea *verticillata*.
- Síntomas digestivos de etiología desconocida (el síndrome del intestino irritable [SII] con predominio de diarrea es un diagnóstico diferencial).



¿Cómo se confirma el diagnóstico de EF?

En los varones, la principal prueba para diagnosticar la EF es la actividad de la enzima α -Gal A. La medida de la actividad α -Gal A por sí sola es diagnóstica en los varones si es $< 5\%$ del intervalo normal, mientras que la presencia de valores normales permitiría descartar la presencia de EF (12). Posteriormente debemos realizar la **secuenciación del gen GLA**, que nos ayudará a confirmar el diagnóstico en el caso de actividad enzimática no concluyente (), establecer el fenotipo de la enfermedad y descartar polimorfismos benignos que reducen la actividad de la α -Gal A (1).

En las mujeres es preciso evidenciar la presencia de una mutación patogénica del gen *GLA*, ya que la actividad enzimática suele encontrarse dentro del intervalo normal (12).

La actividad enzimática suele medirse en plasma, en una gota de sangre seca (GSS) o en los leucocitos. Este último se considera el método de referencia para medir la actividad de la α -Gal A (1).

Los estudios moleculares de variantes de *GLA* han identificado una variedad notable de variantes (más de 1.000) que

explican la heterogeneidad fenotípica de este trastorno genético (3).

En los pacientes con una variante de *GLA* de significado incierto (VSI) se necesitan indicios clínicos, bioquímicos o histopatológicos de la EF para determinar la naturaleza patogénica de la mutación, sobre todo cuando los signos clínicos son inespecíficos y se consideran diagnósticos alternativos o adicionales. El hallazgo de un aumento de **GL-3 en plasma u orina**, o de la **liso-Gb3 y sus análogos en plasma u orina** durante la evaluación de pacientes de ambos sexos con una VSI y una actividad normal (en mujeres) o reducida de la α -Gal A aporta información diagnóstica adicional, pero aún no se ha validado la utilidad de los biomarcadores en estos pacientes (1). En estos casos, unas concentraciones normales de GL-3 en plasma u orina o de liso-Gb3 en plasma no descartan la enfermedad (6,18,19).

Cuando la interpretación de la mutación del gen *GLA* sea problemática y de significado patogénico incierto, puede ser necesario demostrar la presencia de signos de acumulación de GL-3 en los lisosomas mediante **biop-**

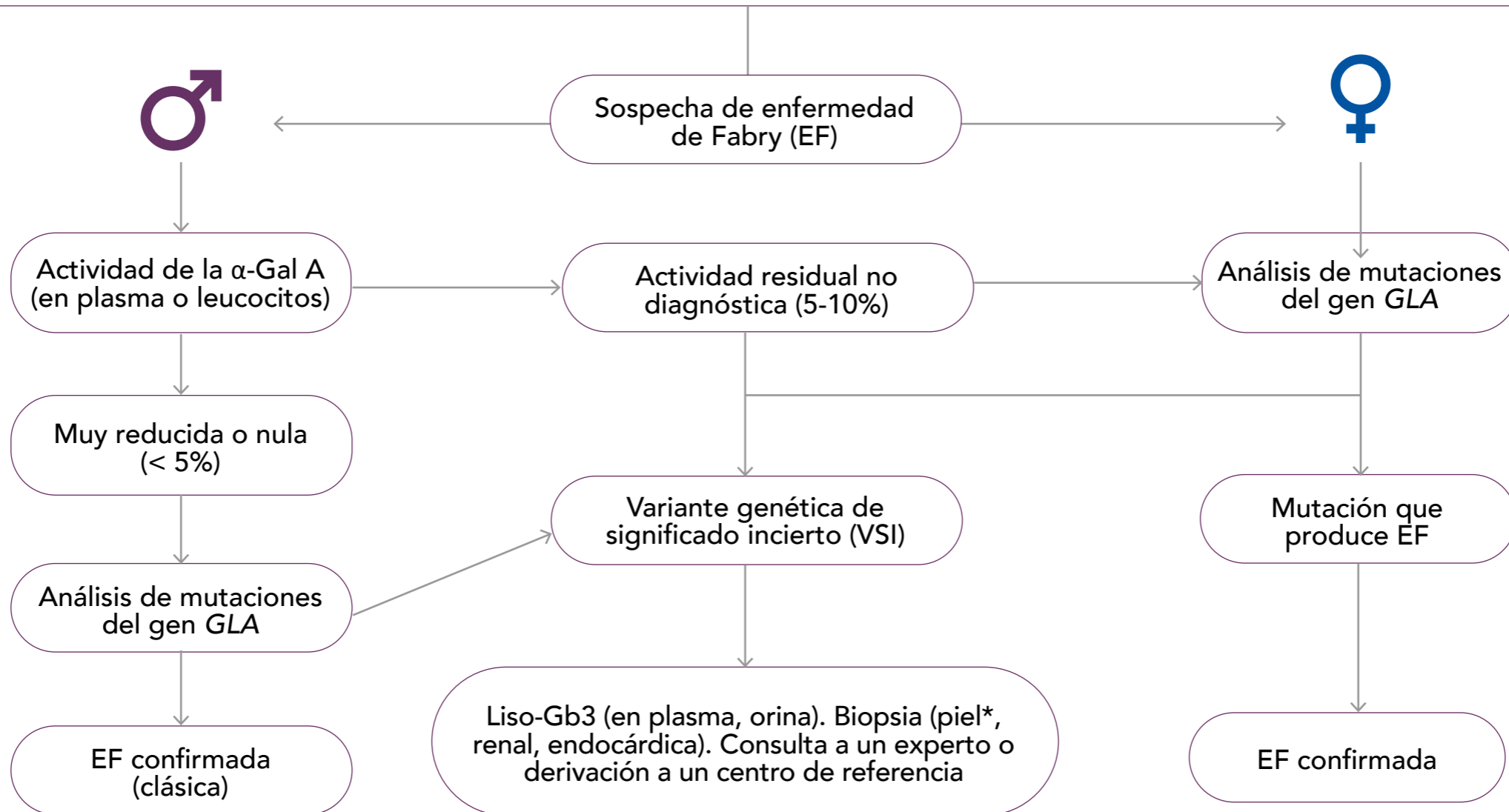
sias cutáneas, renales o cardíacas, aunque se trate de una prueba invasiva (20-22). Se ha propuesto que la identificación de **inclusiones lisosomales típicas** en muestras de biopsia tisular (denominadas **cuerpos de cebra** en la microscopía electrónica [] es el método de referencia para el diagnóstico de la EF. Sin embargo, conviene señalar que las inclusiones no son específicas de la EF. Pueden aparecer en otras enfermedades de depósito lisosomal, como la gangliosidosis GM2 y la enfermedad de Niemann-Pick, y también se han demostrado en la nefropatía por silicio. Además, diversos fármacos, como la amiodarona, la cloroquina y la hidroxiclороquina, también pueden remedar la fosfolipidosis de la EF (23). Por el contrario, la concentración de Gb3 puede aumentar

en ausencia de inclusiones lisosomales. La elevación de la **Gb3 tisular** puede demostrarse mediante inmunohistoquímica en una muestra de biopsia tisular utilizando el anticuerpo anti-Gb3 o mediante espectrometría de masas (24).

Además, los **antecedentes familiares** pueden predecir la patogenicidad de una VSI de *GLA*. Se debe pedir asesoramiento a un experto en genética y en el manejo de la EF para interpretar la patogenicidad de cualquier VSI (1).

Los patrones característicos de dolor neuropático, angioqueratomas o córnea *verticillata* respaldan el diagnóstico de EF (1).

Exploración física sugestiva (p. ej., angioqueratomas, córnea *verticillata*) y/o antecedentes personales o familiares sugestivos (patrón de herencia ligada al cromosoma X) y/o miocardiopatía hipertrófica (MCH) no filiada o hipertrofia del VI no filiada (> 12 mm) y/o ictus sin causa aparente en pacientes jóvenes y/o insuficiencia renal, proteinuria o microalbuminuria no filiadas



*Biopsia en sacabocados, tomada en regiones pilosas proximales (muslo: 15 cm por encima de la rótula) y distales (pierna: 10 cm por encima del maléolo lateral) o de otras lesiones cutáneas, para evaluar depósitos de Gb3 y otros análisis histopatológicos.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico actualizado de la EF.

Fuente: adaptado de Varladi I, et al. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. Ther Clin Risk Manag. 2020 Jun 22;16:551-8 (17).



¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento específico de la EF en adultos?

Cada vez está más claro que el tratamiento integral y a tiempo de los pacientes adultos con EF debe encaminarse a prevenir la (mayor) progresión al daño tisular irreversible y al fracaso orgánico. El cuidado de los pacientes debe incluir un tratamiento específico y tratamientos complementarios para tratar los síntomas debidos a daño tisular y prevenir la progresión inespecífica del daño tisular. Lo ideal es que el tratamiento y las evaluaciones de seguimiento para valorar la respuesta al tratamiento sean supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con EF, apoyado en la colaboración de subespecialistas que también tengan experiencia en la EF, que formen un equipo clínico multidisciplinar que idealmente debería incluir un neurólogo, un nefrólogo, un cardiólogo, un internista, un oftalmólogo, un dermatólogo, un genetista médico, un asesor genético, un psicólogo, un enfermero y un farmacéutico (1, 25).

En 2015 se publicó un artículo con las recomendaciones de un grupo de expertos europeos sobre el inicio del tratamiento de sustitución enzimática (TSE) (26). El grupo

coincidió en que era necesario diferenciar entre pacientes varones y mujeres y entre aquellos con EF clásica y no clásica. Más adelante, en 2018, otro grupo de expertos internacionales en la enfermedad de Fabry publicó un nuevo trabajo con recomendaciones específicas para pacientes adultos, en el que se llegó a conclusiones similares (1). Teniendo en cuenta estas últimas recomendaciones, en los varones con EF clásica puede considerarse el tratamiento específico, aunque no presenten síntomas o signos clínicos de afectación orgánica. En los casos de EF clásica en mujeres, está justificado el tratamiento específico cuando hay síntomas. En el resto de las mujeres (EF clásica sin síntomas y EF de inicio tardío) y en los varones con EF de inicio tardío, así como en los pacientes con VSI, debe considerarse el tratamiento específico si hay pruebas analíticas, histológicas o de imagen que demuestren lesiones en el riñón, el corazón o el SNC, incluso en ausencia de los síntomas típicos de la EF. Las anomalías deben ser atribuibles a la EF una vez excluidas otras causas (véase la) (1).

Tabla 2. Recomendaciones para el inicio del tratamiento específico en pacientes adultos con enfermedad de Fabry.

Fuente: adaptado de Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):416-27 (1). Usado bajo CC BY. Licenciado bajo CC BY por Dr. Patricio Aguiar, Dr. Miguel F. Gago, Dra María Guedes Marques, Dr. Álvaro Hermida, Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa, Dr. Tomás Pérez-Concha, Dr. José F. Rodríguez Palomares.

Población de pacientes adultos	Recomendación de inicio del tratamiento específico
Mutación de EF clásica	
Paciente varón, sintomático o asintomático.	Debe considerarse el tratamiento específico en todos los pacientes a cualquier edad de presentación.
Paciente mujer, sintomática.	<ul style="list-style-type: none"> • Signos/síntomas indicativos de afectación orgánica importante que justifiquen el inicio del tratamiento específico: <ul style="list-style-type: none"> – Dolor neuropático, crisis de dolor, neuropatía por EF. – Proteinuria/albuminuria NO atribuible a otras causas, signos de insuficiencia renal (puede precisar biopsia renal si son signos aislados). – Ictus o AIT. – Cardiopatía sintomática no debida a otras causas (disnea, palpitaciones, síncope, dolor torácico). – Diarrea recurrente, disfunción digestiva crónica e incapacitante (tras excluir causas alternativas). – Intolerancia al ejercicio y alteración de la sudoración.
Mujer, asintomática.	<ul style="list-style-type: none"> • Debe considerarse el tratamiento específico si hay pruebas analíticas, histológicas o de imagen de lesión en el riñón, el corazón o el SNC: <ul style="list-style-type: none"> – Nefropatía: disminución de la TFG (< 90 ml/min/1,73 m² ajustada en función de la edad > 40 años [categoría de TFG ≥ G2], albuminuria persistente > 30 mg/g [categoría de albuminuria A2 o A3]), borramiento de los pedicelos de los podocitos o glomeruloesclerosis en la biopsia renal, inclusiones moderadas o graves de GL-3 en diversos tipos de células renales. – Ictus asintomáticos, lesiones de la sustancia blanca cerebral (visibles en la RM cerebral). – Cardiopatía asintomática (miocardiopatía o arritmia, fibrosis cardíaca en la RM cardíaca con contraste).

(Continúa en página siguiente)

Tabla 2. Recomendaciones para el inicio del tratamiento específico en pacientes adultos con enfermedad de Fabry (cont.).

Población de pacientes adultos	Recomendación de inicio del tratamiento específico
Mutación de Fabry de inicio tardío o VSI missense de GLA	
Pacientes varones y mujeres.	<ul style="list-style-type: none"> • Debe considerarse el tratamiento específico si hay pruebas analíticas, histológicas o de imagen de lesión del riñón, el corazón o el SNC, como se ha detallado anteriormente, incluso en ausencia de síntomas de EF típica. Las anomalías deben atribuirse a la EF; puede ser necesaria una evaluación histológica o indicios bioquímicos de acumulación de GL-3. • Se debe pedir asesoramiento a un experto en genética y en el tratamiento de la EF para interpretar la patogenicidad de cualquier VSI.

AIT: accidente isquémico transitorio; RM: resonancia magnética; VSI: variante de significado incierto.

Por otro lado, en el subgrupo de aparición tardía, no se debe iniciar tratamiento en personas sin patología tisular o síntomas clínicos demostrables relacionados con la EF, especialmente si se trata de mujeres heterocigotas. Estos pacientes deben ser vigilados periódicamente por un equipo asistencial multidisciplinar (1).

Además, en el documento de consenso del European Fabry Working Group se expusieron situaciones en las que podría plantearse suspender o no iniciar el tratamiento específico (26) (véase la) (26). Sin embargo, hay que señalar que aún no se han aclarado las consecuen-

cas de la suspensión del tratamiento, en comparación con la continuación del tratamiento (1).

Las decisiones terapéuticas en pacientes con enfermedad cardíaca avanzada deben tomarse de forma individual, ya que no existen evidencias que permitan establecer unos criterios objetivos que justifiquen la interrupción o no instauración del tratamiento.

Por último, no debe tratarse a personas con polimorfismos benignos bien caracterizados de *GLA* (1).

Tabla 3. Criterios recomendados para suspender o no iniciar el tratamiento específico en pacientes adultos con enfermedad de Fabry.

Fuente: adaptado de Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 27;10:36 (26).

Criterios de interrupción

- Incumplimiento*.
- No acudir con regularidad (según las directrices locales) a las visitas de seguimiento.
- Reacciones persistentes potencialmente mortales o graves que no responden a la profilaxis, por ejemplo, anafilaxia**.
- A petición del paciente.
- EF terminal u otras comorbilidades con una esperanza de vida < 1 año.
- Deterioro cognitivo grave por cualquier causa.
- Falta de respuesta durante 1 año, cuando la única indicación del tratamiento específico es el dolor neuropático, mientras se recibe tratamiento sintomático máximo (excepto en varones con EF clásica).

Criterios para no iniciar el tratamiento específico

- EF terminal u otras comorbilidades con una esperanza de vida < 1 año.
- Deterioro cognitivo grave por cualquier causa.

*Según el criterio de cada médico, ya que no existen evidencias objetivas que permitan establecer unos criterios de incumplimiento.

**Puede considerarse una estrategia terapéutica alternativa.

NOTA: Migalastat no se recomienda en pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m²; EF: enfermedad de Fabry.



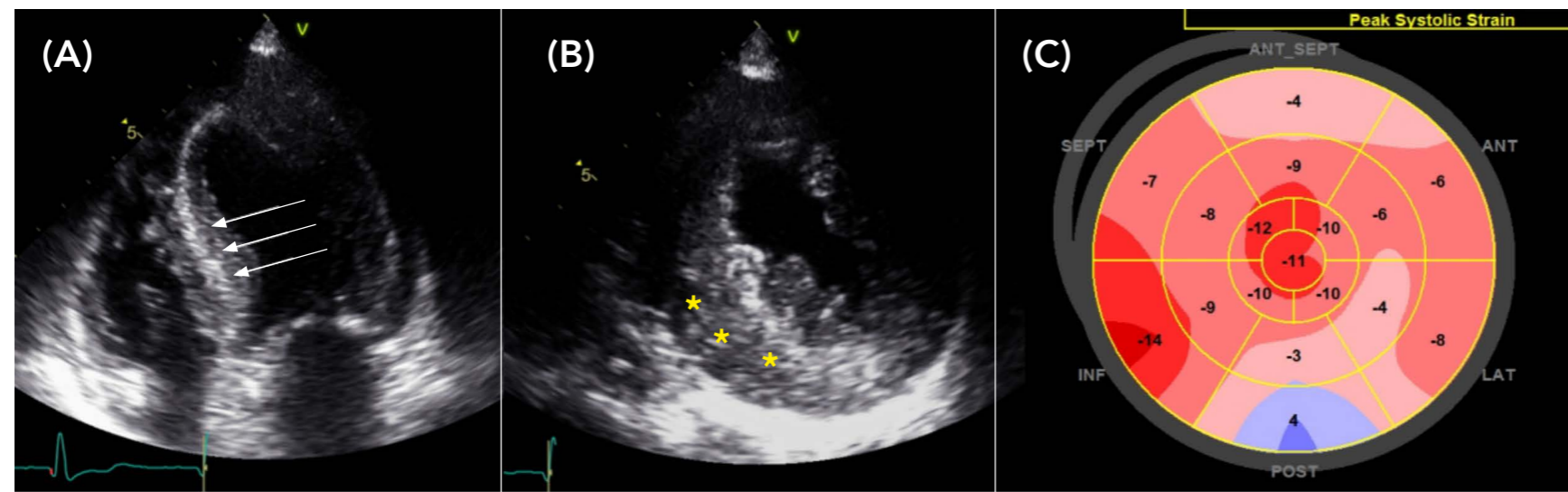
¿Cómo se puede demostrar la afectación cardíaca en la EF?

Los síntomas clínicos de afectación cardíaca por EF pueden ser disnea, palpitaciones, síncope o angina, dependiendo del tejido cardíaco afectado. Estos síntomas aparecen normalmente como consecuencia del daño tisular acumulado con el tiempo. La dificultad radica en identificar los signos de cardiopatía antes de que aparezcan síntomas o en demostrar que los síntomas se deben a la EF (27-28).

La **hipertrofia ventricular izquierda (HVI)** es la característica distintiva de la EF, y puede detectarse mediante **electrocardiograma (ECG; criterios de voltaje de HVI)**, y técnicas de imagen (**ecocardiografía [] y cardi resonancia magnética [CRM]**) (29-30). Histológicamente, la hipertrofia se caracteriza por la ausencia de desorganización miofibrilar, inclusiones lisosómicas en el interior de las miofibrillas y de las estructuras vasculares y un grado variable de fibrosis en función del estadio de la enfermedad (31-32).

IMAGEN 1 Imágenes ecocardiográficas de paciente con EF.

Fuente: imagen cedida por el Dr. José F. Rodríguez Palomares (autor).



(A) Plano apical de 4 cámaras que muestra la presencia de hiperrefringencia septal compatible con el signo binario septal (flechas). (B) Hiperrefringencia inferolateral compatible con fibrosis a dicho nivel (*). (C) Representación en ojo de buey de los valores de strain en un estadio evolucionado con alteraciones del strain más marcadas a nivel inferolateral, en la zona de mayor fibrosis (área azul).

Anomalías en el ECG

Un intervalo PR corto sin signos de una vía accesoria, las alteraciones de la repolarización y los signos de HVI (criterios de voltaje y anomalías de la repolarización: patrón de repolarización precoz) son las características electrocardiográficas iniciales que preceden a la aparición de anomalías estructurales manifiestas en el corazón. En los pacientes de edad avanzada son frecuentes la bradicardia sinusal y la enfermedad progresiva de la conducción en el nodo auriculoventricular (AV)/haz de His y el sistema de conducción distal, y constituyen un marcador de pronóstico adverso. La depresión del segmento ST y la inversión de la onda T pueden asociarse a la presencia de fibrosis (28).

Las palpitaciones y las arritmias son síntomas frecuentes en los pacientes con EF. Las anomalías del ritmo observadas con más frecuencia son taquicardias supraventriculares, fibrilación auricular y *flutter* auricular. Las arritmias ventriculares se observaron principalmente en estadios muy avanzados de la enfermedad. Los pacientes sintomáticos deben someterse a una monitorización Holter de 24 horas para descartar arritmias ventriculares y la necesidad de un desfibrilador automático implantable (33).

Los pacientes con EF pueden presentar síncope. Las causas cardíacas del síncope son un bloqueo AV de alto grado o, más rara vez, una obstrucción dinámica grave del tracto de salida del VI (33).

Los pacientes con EF tienen una reserva de flujo coronario significativamente reducida (34,35). La mayoría de los pacientes con EF a los que se explora por dolor torácico no presentan enfermedad coronaria significativa.

Aunque se ha descrito la afectación de la válvula pulmonar, las alteraciones valvulares se encuentran casi exclusivamente en las válvulas cardíacas izquierdas, probablemente por el mayor estrés hemodinámico al que se encuentra sometido el lado izquierdo del corazón (33,36). Esto provoca engrosamiento y deformación de la válvula. Las lesiones por insuficiencia valvular suelen ser leves o moderadas y solo rara vez requieren corrección quirúrgica (3 casos de 752 pacientes en la base de datos FOS).

CRM

Es una técnica de imagen importante para evaluar la afectación cardíaca en la EF, no solo para evaluar la masa del VI con exactitud, sino para obtener información adicional sobre caracterización tisular (28):

Realce tardío de gadolinio (RTG) []

Con el uso de medios de contraste con gadolinio, la CRM permite visualizar la fibrosis miocárdica distribuida normalmente a nivel intramiocárdico de la pared posterolateral (28). En algunos pacientes, especialmente en las mujeres,

se detectan zonas de fibrosis sustitutiva antes de que aparezca una HVI importante. La detección de fibrosis permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos adversos (37), es decir, arritmias ventriculares, y se asocia a un peor pronóstico, incluso durante el tratamiento específico de la enfermedad (28).

Secuencia de mapeo T1 []

Permite identificar las primeras fases de la enfermedad (38,39). Los valores de T1 nativos disminuyen significativamente en la EF incipiente (40). Se sabe que la grasa posee

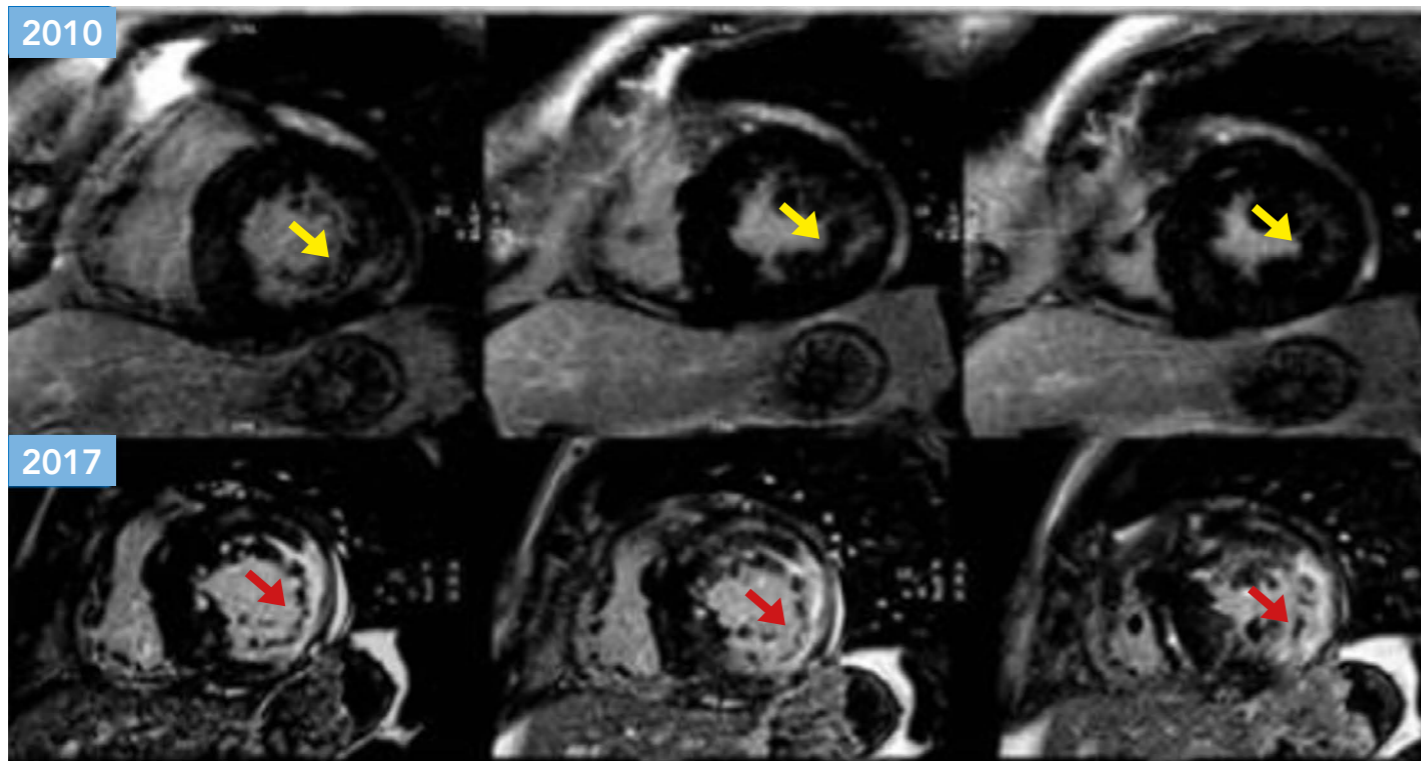
un valor de T1 muy bajo, por lo que puede detectarse el almacenamiento miocárdico de glucoesfingolípidos antes de que aparezca la HVI (28,38).

Secuencia de mapeo T2

Han demostrado su relevancia en la enfermedad de Fabry ya que permiten identificar la presencia de edema e inflamación miocárdica que podrían ser una de las posibles etiologías de la fibrosis miocárdica en la EF. Mediante el análisis de dichas secuencias observamos la presencia de un incremento del T2 nativo respecto a los controles (41).

IMAGEN 2 Imágenes de realce tardío en eje corto de un paciente con EF.

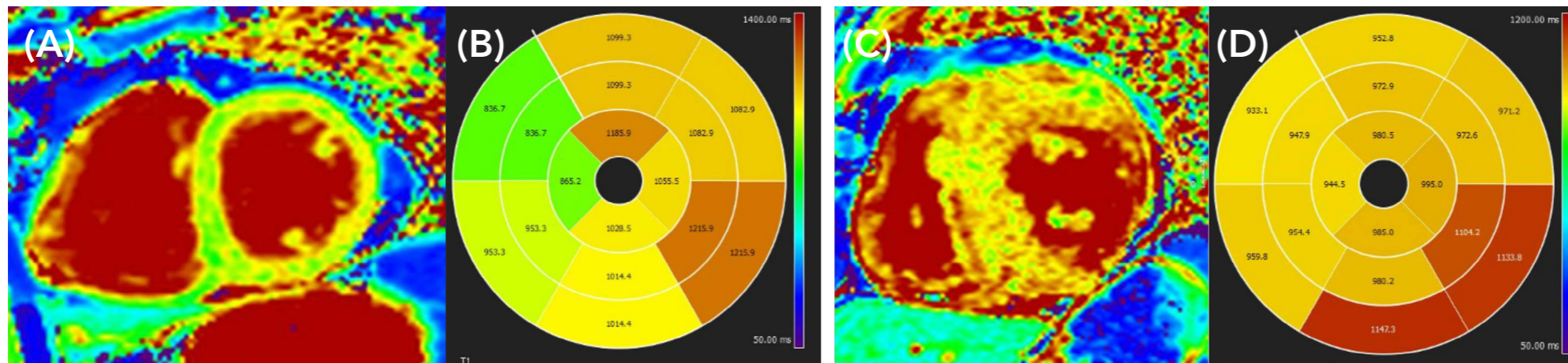
Fuente: imagen cedida por el autor Dr. José F. Rodríguez Palomares.



Presencia de hipertrofia concéntrica y presencia de realce tardío de gadolinio a nivel de la cara inferolateral (flechas amarillas). Evolución del paciente desde 2010 a 2017. Destaca la presencia de incremento de la fibrosis y adelgazamiento de pared (flechas rojas).

IMAGEN 3 Secuencias de T1 mapping en dos pacientes con EF en diferentes estadios.

Fuente: imagen cedida por el Dr. José F. Rodríguez Palomares (autor).



Mapas (A y C) y representación en ojo de buey (B y D). Las imágenes A y B muestran un paciente en estadio inicial, sin HVI. Destaca la presencia de valores de T1 bajos (color verde) a nivel septal y los valores de T1 altos (marrón) a nivel inferolateral. Las imágenes C y D corresponden a un paciente en un estadio avanzado de la enfermedad. Se observa la pseudonormalización de los valores de T1 a nivel septal (de color verde a color amarillo) y el incremento de la fibrosis inferolateral (color marrón oscuro).

Ecocardiograma Doppler, Doppler tisular (DTI) y deformación miocárdica (*strain*)

Pueden ser útiles para detectar enfermedad subclínica (antes de la aparición de HVI):

- Las velocidades sistólica y diastólica en el Doppler tisular a la altura del anillo mitral disminuyen en los casos de HVI, pero pueden presentar valores normales en las fases iniciales de la enfermedad (28). También se ha demostrado que el DTI presenta una elevada sensibilidad en el diagnóstico de diferentes miocardiopatías (incluida la EF) ya que pueden aparecer va-

lores anormales en estadios iniciales de la enfermedad antes de la aparición de HVI (42).

- Se observó que la deformación miocárdica (*strain*) y la velocidad de deformación (*strain rate*) disminuían en los pacientes con EF en comparación con los pacientes de control normales (43). La deformación miocárdica y la tasa de deformación suelen ser anormales en los pacientes con HVI, sobre todo en el segmento basal inferolateral del VI, en ocasiones, con contracción post-sistólica []. Estos hallazgos pueden, en algunos casos, preceder a la aparición de HVI significativa y correlacionarse con la limitación funcional (28).

Troponinas cardíacas

Las troponinas cardíacas son biomarcadores bien validados de lesión miocárdica. Dos estudios, en los que se evaluó la utilidad de la troponina I como biomarcador de miocardiopatía en la EF, han demostrado su aumento ($\geq 0,04$ ng/ml) en el 21–37% de los pacientes, con una exactitud diagnóstica muy alta para la HVI o la RTG en la CRM (44,45). La troponina T de alta sensibilidad se evaluó en una cohorte de 75 pacientes y se observó que se encontraba elevada (> 14 ng/l) en el 40% de los pacientes, y que el 97% de este 40% tenía signos de RTG en la CRM (el volumen de RTG fue el único factor asociado independientemente a la elevación de la troponina en el análisis de regresión logística multifactorial). Sin embargo, la troponina de alta sensibilidad no es un biomarcador útil para la detección precoz de la afectación miocárdica en la EF, ya que solo aumenta en estadios intermedios o avanzados de miocardiopatía por EF (46).

Propéptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-proBNP) plasmático

Se ha confirmado su utilidad para el diagnóstico y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca (47,48). Se evaluó el NT-proBNP como biomarcador de afectación cardíaca temprana en la EF en dos cohortes relativamente grandes de 89 y 117 pacientes con EF. En ambos estudios se observó una correlación significativa entre el NT-proBNP y los parámetros de disfunción diastólica y grosor de la pared del VI; además, ofrece una buena exactitud diagnóstica para predecir alteraciones ecocardiográficas anormales y puede ser un marcador sensible para detectar cambios precoces en la afectación cardíaca, como la disfunción diastólica (49,50). Otros estudios han demostrado que el NT-proBNP es significativamente más alto en los pacientes que presentan RTG en la CRM que en los pacientes sin RTG, y que existe una correlación significativa entre las determinaciones de NT-proBNP y la cantidad de RTG (51,52).

Tabla 4. Resumen de pruebas cardíacas útiles en la miocardiopatía por EF.

Fuente: elaboración propia.

Prueba	Utilidad	Hallazgo
Ecocardiografía (convencional).	Método de referencia para evaluar la morfología y la función cardíacas.	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de hipertrofia VI (TIV > 12 mm) sin causa secundaria y aspecto "binario septal"* del miocardio. La elevación de las presiones de llenado del VI, evaluada mediante el cociente E/e', se asocia a un pronóstico desfavorable (53).
Ecografía Doppler tisular (DTI).	Función cardíaca.	Presencia de una Sa septal y/o lateral < 10 cm/seg alta sensibilidad y especificidad para identificar pacientes con mutación positiva aún sin HVI. La presencia de una Ea septal < 8 cm/seg y lateral < 10 cm/seg alta sensibilidad y especificidad para predecir afectación cardíaca (54).
Seguimiento de la deformación del miocardio y velocidad de deformación (ecocardiografía).	Función cardíaca.	Una deformación (strain longitudinal) segmentario < -12,5 % → se asocia a fibrosis observada en la CRM con RTG con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% (55).
CRM + RTG.	Morfología y función.	HVI concéntrica con fibrosis inferolateral (RTG) (56).
Mapeo en T1 (CRM).	Caracterización tisular.	Valor de T1 nativo bajo a nivel septal y generalmente elevado a nivel ínfero-lateral (zona de fibrosis) (38).
Mapeo en T2 (CRM)	Caracterización tisular.	Valor de T2 nativo elevado predominantemente lateral (edema/inflamación) (41).
Troponina.	Lesión cardíaca.	Concentraciones plasmáticas elevadas en estadios intermedios o avanzados (46).
NT-proBNP.	Disfunción cardíaca.	Concentraciones plasmáticas elevadas en estadios avanzados y/o con marcada disfunción diastólica (47).
ECG.	Conducción cardíaca.	Intervalo PR corto (temprano). Signos de HVI. Depresión del segmento ST. Inversión de la onda T (57).

TIV: tabique interventricular; Ea: velocidades sistólicas; Ea: velocidades diastólicas precoces; *signo binario: se caracteriza por una capa endocárdica brillante e hiperecogenicidad adyacente del tabique interventricular.



¿Cómo se puede demostrar la afectación renal en la EF?

La afectación renal se produce por el depósito de GL-3 en todos los tipos de células renales y se caracteriza por una enfermedad progresiva que suele provocar una nefropatía terminal.

Aparte de los hallazgos histológicos, la albuminuria, seguida de la proteinuria (habitualmente por debajo del intervalo nefrótico) y la reducción de la TFG son los únicos marcadores de disfunción renal en la EF y los factores predictivos más importantes de progresión de la nefropatía en los pacientes adultos con EF (58). Las inclusiones en las células renales carecen de valor pronóstico, mientras que las lesiones inespecíficas, como la esclerosis glomerular y la fibrosis tubulointersticial, se asocian a un peor pronóstico, incluso en los pacientes tratados. Por consiguiente, por desgracia, el tratamiento específico suele retrasarse hasta que aparece proteinuria o incluso afectación orgánica manifiesta, cuando resulta difícil lograr la reversibilidad de la lesión renal y el pronóstico es desfavorable (26,58-60).

Albuminuria

Sigue siendo el mejor marcador existente para detectar la afectación renal temprana. En el caso de los pacientes con riesgo de EF, cualquier grado de albuminuria, debe considerarse sospechoso (8). La **proteinuria** progresa y se correlaciona con el deterioro de la función renal; por ejemplo, los varones con EF y proteinuria > 1 g/24 h presentaron un mayor deterioro anual de la función renal ($-6,9$ ml/min/1,73 m²) que los pacientes con proteinuria de 0,1 a 1 g/24 h ($-2,2$ ml/min/1,73 m²) y que los pacientes con proteinuria $< 0,1$ mg/24 h ($-0,6$ ml/min/1,73 m²). Al tratamiento específico de la EF deberían añadirse fármacos antiproteinúricos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II), ya que la reducción de la proteinuria es un objetivo principal y no responde rápidamente (o no responde en absoluto) al tratamiento específico de la EF (8).

TFG

La fórmula CKD-EPI creatinina (2009) es la recomendada para estimar la TFG en adultos con EF (61-63).

En el mejor de los casos, el tratamiento solo es eficaz en la ERC en estadio 1 o 2, antes del deterioro de la función renal o la aparición de proteinuria manifiesta, ya que no reduce la proteinuria de por sí (8).

Microscopía de orina

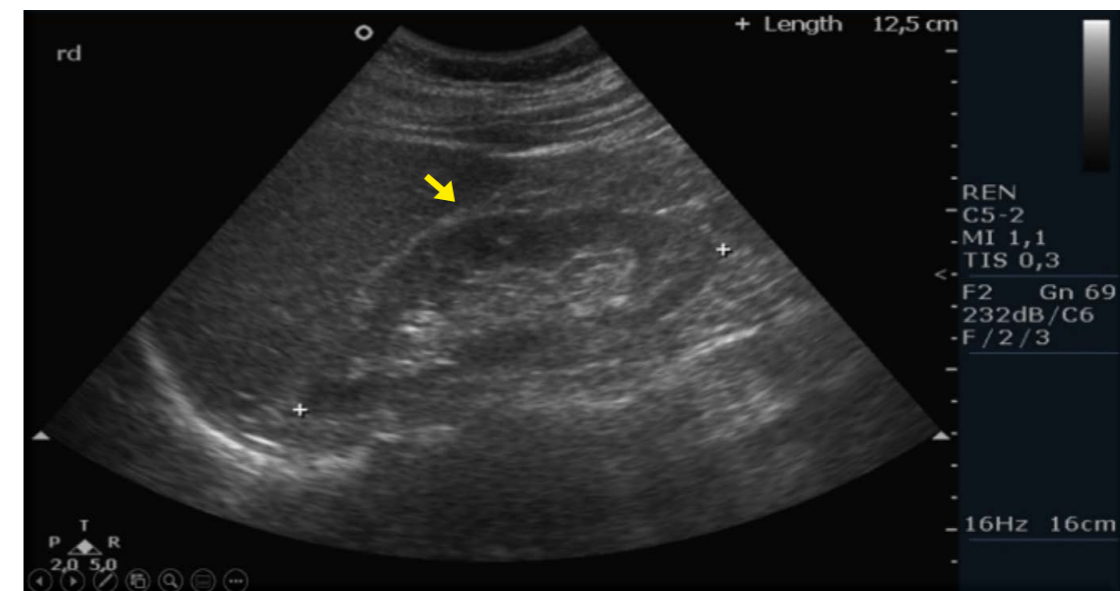
Tiene algunas limitaciones porque su valor diagnóstico no está bien establecido en pacientes con fenotipos atenuados (principalmente en mujeres), la mayoría de los hallazgos no son patognomónicos de la EF y su valor pronóstico requiere el apoyo de más pruebas (64). Sin embargo, mediante el microscopio de luz polarizada pueden detectarse **células de mora** con los «**cuerpos en cruz de Malta**» característicos en el sedimento urinario de los pacientes con EF (65). La **podocituria** podría ser un biomarcador importante y temprano de nefropatía en los pacientes con EF. Sin embargo, no se dispone de valores normalizados para laboratorio, por lo que actualmente solo se utiliza con fines de investigación (64).

Quistes parapiélicos []

La presencia de **quistes parapiélicos** [] se ha relacionado con la EF y se ha descrito en la literatura como una posible característica de la afectación renal (66,67). Los conocimientos reales al respecto indican que, aunque hasta la fecha los quistes parapiélicos no pueden considerarse un signo patognomónico de la EF, su presencia debe alertar tanto a los nefrólogos como a los radiólogos para que consideren el diagnóstico de EF, sobre todo en los sujetos con antecedentes familiares poco claros de nefropatía y cuando haya otros signos evidentes de la enfermedad (64).

IMAGEN 4 Quistes parapiélicos en un caso de EF.

Fuente: imagen cedida por la Dra. María Guedes Marques (autora).



Biopsia renal []

Las indicaciones de la biopsia renal son:

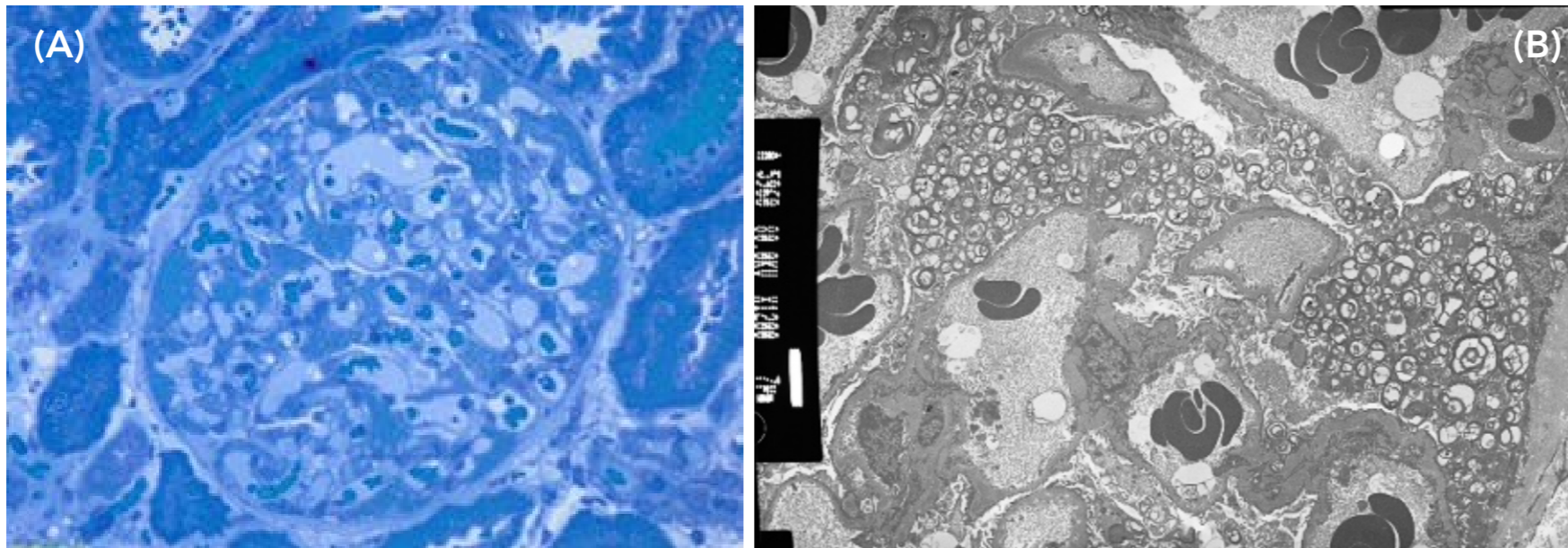
- Confirmar el diagnóstico de EF: nos ayuda a confirmar la patogenicidad de una VSI.
- En pacientes ya diagnosticados de EF nos permite descartar que la afectación renal sea debida a otras causas y para mostrar afectación precoz por la EF, incluso en ausencia de albuminuria, ya que el borramiento de los pedicelos de los podocitos precede a la albuminuria patológica.

- En pacientes tratados es útil en caso de respuesta inesperada e insatisfactoria al tratamiento específico de la enfermedad y para identificar una posible comorbilidad renal si se produce una disminución repentina de la función renal, un aumento rápido de la proteinuria o un síndrome nefrótico clínico.

Las biopsias renales realizadas por profesionales cualificados con métodos modernos de control radiológico son cada vez más seguras en la práctica habitual. Es aconsejable evaluar si los beneficios de esta intervención invasiva son mayores que sus riesgos (1).

IMAGEN 5 Biospias renales de EF.

Fuente: imagen cedida por la Dra. Rita Theias Manso, Dpto. de Anatomía patológica, Hospital Professor Doutor Ferrado Fonseca (Portugal).



(A) Vista histológica de inclusiones mediante tinción con azul de toluidina por microscopía óptica.
(B) Vista histológica de cuerpos lamelares (o cuerpos de cebra) por microscopía electrónica.

Tabla 5. Resumen de pruebas renales útiles en la nefropatía por EF.

Fuente: elaboración propia.

Prueba	Utilidad	Hallazgo
Albúmina normalizada respecto a la creatinina en una muestra de la primera orina de la mañana.	Valor diagnóstico.	Elevada (más de 30 mg/día) (8).
Proteinuria.	Valor pronóstico.	El grado de proteinuria se correlaciona con la disminución de la FG; cabe esperar una evolución renal desfavorable con concentraciones superiores a 1 g/24 h (8).
Creatinina sérica.	Valor pronóstico.	Refleja la función renal (creatinina según la FGe determinada con la fórmula CKD-EPI de 2009) (63).
Filtración glomerular.	Valor pronóstico.	En el mejor de los casos, el tratamiento solo es eficaz en la ERC en estadio 1 o 2, antes del deterioro de la función renal (8).
Depósitos de Gb3 en las células renales (biopsia).	Valor diagnóstico.	Presencia de inclusiones al microscopio óptico o electrónico (cuerpos lamelares de «cebra») (64).
Estudio microscópico de la orina.	Valor diagnóstico.	Células de mora y cruz de Malta (64).
Quistes parapiélicos [].	Valor diagnóstico.	Su detección se ha asociado con la nefropatía por EF (64).



6

¿Cómo se puede demostrar la afectación neurológica en la EF?

En el SNC, el depósito de GL-3 se produce principalmente en las células del endotelio y del músculo liso vascular (68), pero también es responsable del depósito glial y la vacuolización neuronal en las regiones corticales y en los núcleos profundos (69-71). En el sistema nervioso periférico se ha descrito acumulación de glucolípidos en los ganglios de la raíz dorsal, los ganglios espinales y simpáticos o las células endoteliales de los vasos sanguíneos que irrigan las fibras nerviosas (72,73).

Los síntomas del SNC pueden ser desde muy leves hasta graves, e incluyen manifestaciones relacionadas con episodios cerebrovasculares agudos o crónicos en los territorios vasculares anteriores y posteriores, alteraciones de la circulación posterior, así como dolor neuropático, disfunción cocleovestibular y un grado variable de deterioro cognitivo y síntomas psiquiátricos (74).

Microangiopatía de pequeño vaso

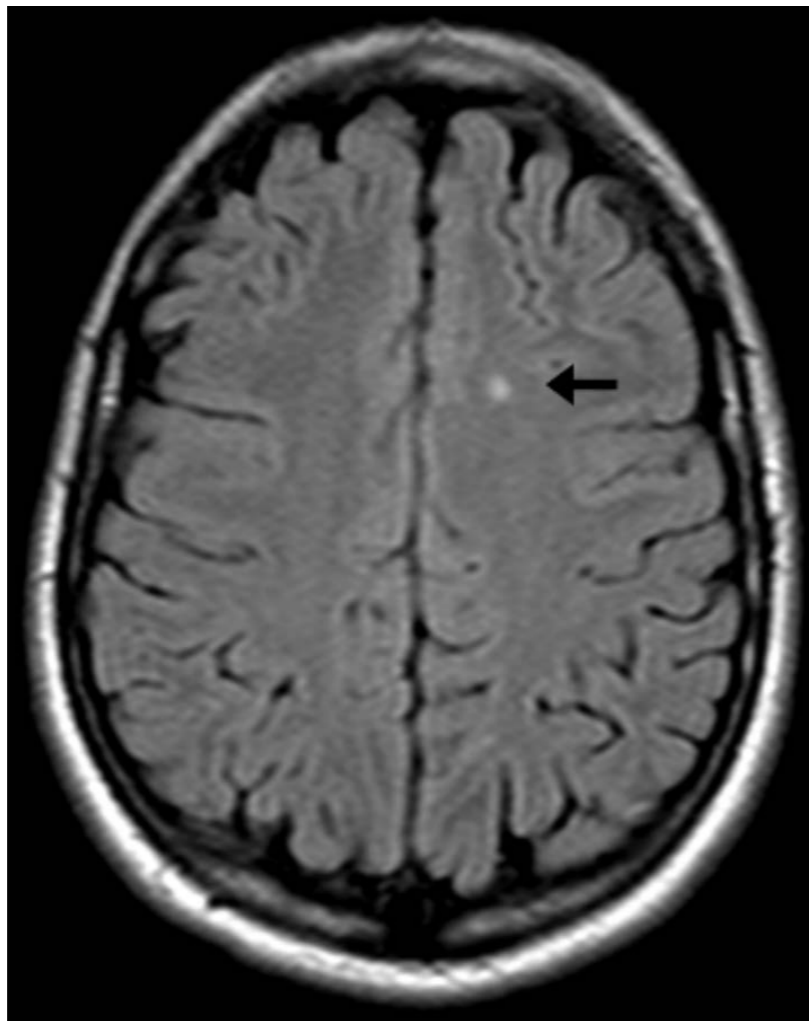
Es la expresión más frecuente de la vasculopatía cerebral en la EF. Se manifiesta en forma de ictus subcorti-

cal o, con mayor frecuencia, de **hiperintensidades cerebrales de la sustancia blanca (HCSB)** asintomáticas []. De hecho, hasta el 80% de los pacientes presenta un grado variable de afectación de la sustancia blanca periventricular, profunda o subcortical (75,76).

Las lesiones de sustancia blanca en la EF comienzan antes que en la población general (76,77). En una amplia cohorte de evolución natural de 203 pacientes con EF de inicio tardío debida a la mutación p.F113L (78) las lesiones de sustancia blanca aparecieron pronto, antes de los 30 años, afectaban al 11,1% de los varones y al 26,9% de las mujeres menores de 30 años [], y aumentaba progresivamente a partir de entonces, convirtiéndose en un hallazgo universal en varones y mujeres mayores de 70 años, reflejando lo observado en otra cohorte con EF de inicio tardío con la mutación p.N215S (79). Esto subraya aún más la importancia del daño cerebral gradual desde una edad temprana y la importancia del tratamiento precoz.

IMAGEN 6 RM cerebral que muestra una lesión en sustancia blanca (lesión hiperintensa en centro semioval izquierdo en T2 y FLAIR sin alteración de la secuencia en T1 y sin restricción de la difusión) en una mujer joven con EF, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular u otras comorbilidades.

Fuente: imagen cedida por el Dr. Miguel F. Gago (autor).



La HCSB se definen como anomalías con una señal hiperintensa alrededor de los ventrículos y en la sustancia blanca profunda en las imágenes ponderadas en FLAIR y T2 sin un centro hipointenso (80), no atribuibles a un accidente cerebrovascular agudo focal y pueden ser asintomáticas en ausencia de signos neurológicos focales (81).

Por tanto, la **resonancia magnética (RM)** es la técnica de imagen de referencia para evaluar la afectación del SNC en la EF (82). Se han utilizado métodos cuantitativos semiautomáticos de evaluación mediante RM volumétrica para realizar un análisis volumétrico de las lesiones de sustancia blanca (76), lo que hace que sea fundamental una evaluación progresiva objetiva de la carga de la afectación del SNC en la evolución natural, la orientación clínica y el tratamiento de la EF.

La característica **hiperintensidad del núcleo pulvinar en las secuencias en T1**, considerada en un principio patognomónica de la enfermedad, debe considerarse un hallazgo neurorradiológico muy raro en los pacientes con EF (82). Recientemente se ha determinado que su incidencia real es de cerca del 3% de los casos de EF, con una clara predilección por los varones con insuficiencia renal (83), mientras que un signo del pulvinar solo se ha descrito de forma anecdótica en las mujeres con EF (84).

Las lesiones de sustancia blanca se han relacionado con el riesgo de ictus, una evolución desfavorable posterior al ictus y discapacidad funcional en adultos de edad avanzada (85-87). Por consiguiente, es deseable realizar una evaluación cerebral periódica en la EF, no solo para detectar ictus asintomáticos, sino también para cuantificar las lesiones de sustancia blanca, que pueden servir como marcador de la progresión de la enfermedad y del resultado de las intervenciones terapéuticas (77).

Las **alteraciones del sistema circulatorio posterior** consisten en elongación, tortuosidad, ectasia difusa o dilatación aneurismática focal de las arterias vertebrales y arteria basilar (dolicoectasia), que pueden detectarse sistemáticamente mediante una **angio-RM en la secuencia TOF (*Time of Flight*)** (88).

Sordera neurosensorial

Es frecuente en la EF de inicio precoz y tardío; los pacientes con EF presentan peores umbrales auditivos ajustados por la edad en todas las frecuencias analizadas en comparación con la población normal (2). Los pacientes pueden presentar hipoacusia neurosensorial progresiva y acelerada, principalmente en frecuencias altas, a edades tan tempranas como los 30 años (78).

Dolor neuropático

El **dolor neuropático** (a menudo denominado **acroparestesia**) es un síntoma temprano de la EF; es frecuente en los varones, pero también se ha descrito su aparición en el 10-90% de las mujeres en diversos estudios.

En la EF clásica suelen coexistir dos tipos de dolor: el dolor crónico de manos y pies y los episodios de dolor intenso, también denominados "crisis de Fabry". Las crisis de Fabry se caracterizan por un dolor urente intenso que se origina en las partes acras y se irradia por las extremidades y puede ser desencadenado por la fiebre, el ejercicio, la fatiga, el estrés y los cambios rápidos de temperatura. El dolor crónico suele describirse como un dolor urente, fulgurante o como un hormigueo, de intensidad entre baja y alta.

La neuropatía de fibra fina de la EF se asocia a un aumento del umbral de percepción de estímulos fríos y calientes, así como de dolor por calor (89). Las funciones de la fibra gruesa (que transmiten las sensaciones vibratorias y de posición) suelen estar intactas y, por tanto, la velocidad de conducción de los nervios periféricos es normal a menos que aparezca neuropatía por compresión (90).

Se han desarrollado varios cuestionarios sobre el dolor para la EF que pueden ser útiles para tratar al paciente e incluso para decidir el momento de inicio del tratamiento específico de la enfermedad (91-93).

Hipohidrosis

La **hipohidrosis** es una manifestación frecuente y temprana de la EF, con una prevalencia mayor en los varones que en las mujeres. La **hiperhidrosis** es mucho menos frecuente

en los pacientes con EF que la hipohidrosis, y parece ser más frecuente en las mujeres que en los varones. Se ha descrito en el 14,5% de las mujeres (36 de 248 pacientes) y el 4,1% de los varones (12 de 291 pacientes) de la base de datos FOS (89).

Tabla 6. Resumen de pruebas del sistema nervioso central y periférico (SNC y SNP) útiles en la EF.

Fuente: elaboración propia.

SNC	Hallazgos	Prueba
Enfermedad cerebrovascular.	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus agudo. • Hiperintensidades en la sustancia blanca. • Microhemorragias. 	Tomografía computarizada en el contexto agudo (94). RM (secuencias potenciadas en T2 y FLAIR) (76). RM (imágenes potenciadas en susceptibilidad paramagnética) (95).
Arteriopatía cerebral.	Dolicoectasia.	Angio-RM TOF (88).
SNP	Hallazgos	Prueba
Neuropatía.	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía. • Evaluación del dolor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas sensitivas cuantitativas (QST) (96). • BPI (93), FPQ (91), FabryScan (92).
Función sudomotora.	Anhidrosis; hipohidrosis; hiperhidrosis.	Prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART). Sudoscan (97).
Disautonomía.	Anhidrosis. Afectación del sistema nervioso simpático y/o parasimpático.	Mesa basculante, maniobra de Valsalva (fase II), respiración profunda (98).
Sistema auditivo.	Hipoacusia neurosensorial progresiva.	Pruebas audiológicas (99).



¿Qué otras manifestaciones pueden aportar pruebas de la afectación orgánica por la EF?

Manifestaciones oculares

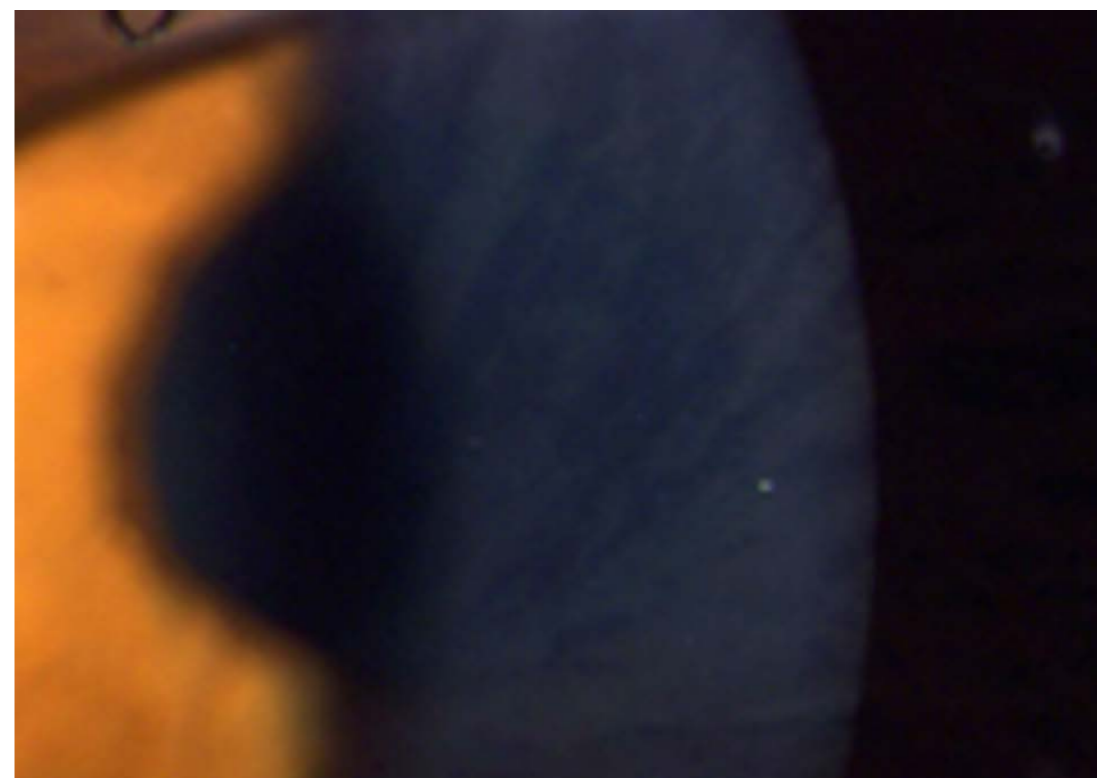
Las manifestaciones oculares se encuentran entre los primeros signos visibles de la enfermedad, incluso antes del nacimiento (100), y se identifican fácilmente mediante una **exploración regular con lámpara de hendidura** realizada por un oftalmólogo cualificado. Una característica prevalente es la presencia de depósitos en la córnea que adoptan un patrón en forma de remolino. Esta queratopatía se conoce como **córnea *verticillata*** (101) [Imagen 7]. Es una característica distintiva que define el fenotipo clásico, siendo muy infrecuente en los fenotipos de inicio tardío. Aunque menos específica, también puede observarse una opacidad corneal difusa junto con depósitos corneales (102). Ninguna de estas manifestaciones se asocia habitualmente a pérdida de agudeza visual.

Opacificación del cristalino (catarata de Fabry)

Es menos patognomónica que la *córnea verticillata* y su prevalencia también es menor. Aparece como una opacidad subcapsular a lo largo de las líneas de sutura

IMAGEN 7 Córnea *verticillata*.

Fuente: imagen cedida por el Dr. Filipe Mira, Oftalmología (Portugal)



posteriores del cristalino, muy parecida a la catarata inducida por corticoides o a la que aparece tras un traumatismo craneoencefálico. Este tipo de catarata produ-

ce alteraciones visuales poco después de su aparición y los pacientes presentan una fotosensibilidad y una disminución de la agudeza visual considerables (103). Una segunda manifestación de la catarata consiste en la presencia de un depósito lineal blanco en forma de cuña en la zona subcapsular anterior del cristalino (101), que habitualmente cubre todos los cuadrantes. Produce menos alteraciones visuales y es posible que no sea visible en la exploración con lámpara de hendidura sin midriasis pupilar.

Tortuosidad de los vasos sanguíneos

Es consecuencia de la alteración de la arquitectura natural de los vasos debido a la acumulación del sustrato en el endotelio vascular (104). Casi todos los hemiciotos muestran este signo clínico a partir de los 30 años, mientras que al menos el 50% de los heterociotos presentan una manifestación similar (105). Puede observarse tortuosidad vascular en la conjuntiva bulbar, en la retina y en la superficie externa del párpado superior (106).

Acumulación del sustrato en la glándula lagrimal

Favorece la **sequedad ocular**, que experimentan el 50% de los pacientes con EF (107).

Manifestaciones cutáneas

Angioqueratomas

Los **angioqueratomas** son lesiones cutáneas vasculares benignas caracterizadas por la proliferación de vasos sanguíneos dilatados en la porción superior de la dermis. Se producen cuando la acumulación de Gb3 en las células endoteliales dérmicas provoca una protuberancia vascular y una incompetencia de la pared vascular, seguida de ectasia secundaria. Estas son las principales lesiones cutáneas presentes en los pacientes con el fenotipo clásico de la EF y pueden ser el primer signo físico de la enfermedad, pues aparecen en niños de entre 5 y 15 años (media de edad, 13,5 años) (108-109).

Aunque puede verse afectada cualquier región de la piel, las lesiones suelen presentar una distribución «en bañador» (desde el ombligo hasta la parte superior de los muslos) (110).

Linfedema

Anderson mencionó el **linfedema** como signo clínico de la EF en la descripción original del trastorno. El linfedema también aparece en otras enfermedades por depósito lisosomal, como la enfermedad de Kanzaki (déficit de α -N-acetilgalactosaminidasa). En ausencia de tratamiento, el linfedema en la EF puede complicarse con erisipela, con el consiguiente riesgo de infección sistémica (6).

Síntomas digestivos

Algunos signos de inicio temprano que aparecen en la infancia suelen estar presentes durante la edad adulta, de los que la afectación digestiva es una manifestación frecuente, pero infravalorada, de la EF. Los pacientes pueden referir dolor abdominal (a menudo después de comer), diarrea, náuseas y vómitos, que son una causa importante de anorexia. Estos síntomas digestivos pueden estar relacionados con el depósito de Gb3 en los ganglios autónomos del

intestino y los vasos sanguíneos mesentéricos. El síndrome del intestino irritable (SII) con predominio de diarrea es un diagnóstico diferencial (6).

Afectación esquelética

Se ha confirmado la **afectación esquelética** en una cohorte amplia de 53 pacientes en la que en el 50% de los casos presentaban osteopenia (6).



¿Cuáles son los tratamientos específicos disponibles para la EF?

El tratamiento específico disponible para la EF se basa en el tratamiento de sustitución enzimática (TSE) y en la terapia con chaperona, migalastat. La TSE está disponible como

agalsidasa α y agalsidasa β . El tratamiento con migalastat está indicado en pacientes con mutaciones de *GLA* susceptibles, que se detallan en la ficha técnica del producto.

Tabla 7. Tratamientos específicos disponibles para la EF.

Fuente: elaboración propia, según ficha técnica (véase la ficha técnica para consultar la información completa) (111-113).

	Agalsidasa α	Agalsidasa β	Migalastat
Indicaciones terapéuticas.	Indicado para uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A).	Indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (déficit de α -galactosidasa A). Indicado en adultos, adolescentes y niños de 8 años o mayores.	Indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento (véanse las tablas en la sección 5.1 de la ficha técnica) (113).
Contraindicaciones.	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

(Continúa en página siguiente)

Tabla 7. Tratamientos específicos disponibles para la EF (cont.).

	Agalsidasa α	Agalsidasa β	Migalastat
Posología.	Se administra en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal en semanas alternas por perfusión intravenosa durante 40 minutos.	1 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada 2 semanas por perfusión intravenosa. La velocidad inicial de perfusión no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.	123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día. No deben consumirse alimentos al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar migalastat.
Eficacia clínica y seguridad.	Se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y en ensayo de extensión abiertos en un total de cuarenta pacientes adultos con EF.	Se evaluaron en dos estudios doble ciego controlados con placebo y una extensión abierta de uno de ellos, realizados en pacientes incluyendo varones y mujeres.	Se evaluaron en adultos en dos ensayos pivotaes de fase 3 aleatorizados (un ensayo doble ciego y controlado con placebo y otro ensayo abierto con un comparador activo [TSE]) y dos ensayos de extensión abiertos.

(Continúa en página siguiente)

Tabla 7. Tratamientos específicos disponibles para la EF (cont.).

	Agalsidasa α	Agalsidasa β	Migalastat
Resumen del perfil de seguridad (reacciones adversas muy frecuentes).	Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son reacciones asociadas con la perfusión, las cuales se produjeron en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con agalsidasa α en los ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas son de gravedad leve o moderada. Las reacciones adversas muy frecuentes fueron cefalea, rubefacción, náuseas, escalofríos, pirexia, dolor y molestias, y fatiga. Se han notificado casos de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis.	Se han comunicado casos de reacciones que sugieren hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes. Se incluyen como reacciones adversas muy frecuentes escalofríos, pirexia, sensación de frío, náuseas, vómitos, cefaleas y parestesia. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes experimentó al menos una reacción asociada a la perfusión. En el período post-comercialización se han notificado reacciones anafilactoides.	Las reacciones adversas más comunes fueron cefaleas, experimentadas por un 10% de los pacientes tratados con migalastat.
Particularidades	Se ha observado una respuesta de concentración reducida de anticuerpos de clase IgG. aproximadamente en el 24% de los pacientes de sexo masculino tratados con agalsidasa α .	La mayoría de pacientes desarrolló anticuerpos IgG a la r-h α GAL, principalmente en los 3 meses posteriores a la primera perfusión de agalsidasa beta.	No se recomienda en pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m ² .



¿Cómo se vigila la evolución de un paciente con EF?

Al tratarse de una enfermedad que puede afectar a varios órganos, todos ellos deben ser evaluados exhaustivamente en el momento del diagnóstico. Los pacientes deben ser controlados a intervalos de 12 meses para realizar determinaciones de la progresión de la enfermedad. En los pacientes graves, el seguimiento podría ser más frecuente (cada 3-6 meses), y debería depender de cada caso individual (véase la).

En las pacientes de sexo femenino, la correlación entre genotipo, fenotipo y pronóstico no está clara. Los métodos para evaluar el fenómeno de lionización son prometedores en este sentido, pero siguen estando en investigación (7). En general, las mujeres deben ser evaluadas y vigiladas de forma similar a la recomendada

para los varones (una evaluación inicial completa seguida de evaluaciones anuales). En las mujeres asintomáticas pueden considerarse intervalos más largos entre las evaluaciones, sobre todo si se ha demostrado un perfil de lionización con expresión predominante del alelo *GLA* natural (7). La vigilancia clínica y los controles periódicos son esenciales, ya que la ausencia de síntomas al inicio o en la evaluación de seguimiento no predice la progresión de la enfermedad ni la aparición de complicaciones orgánicas. Aunque la mayoría de las pacientes tienen embarazos sin incidentes (114), es preciso que un especialista vigile de cerca signos como la proteinuria, ya que pueden progresar durante el embarazo, y se debe prestar asesoramiento genético de acuerdo con las directrices actuales (6,115).

Tabla 8. Lista de evaluaciones para el seguimiento de los pacientes adultos con EF.

Fuente: adaptado de Ortiz A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):416-27. (1). Usado bajo CC BY. Licenciado bajo CC BY por Dr. Patricio Aguiar, Dr. Miguel F. Gago, Dra. María Guedes Marques, Dr. Álvaro Hermida, Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa, Dr. Tomás Pérez-Concha, Dr. José F. Rodríguez Palomares.

Órgano/sistema	Evaluaciones	Calendario de seguimiento
General.	Anamnesis y exploración física completa.	En todas las visitas al centro.
Riñón.	<ul style="list-style-type: none"> Filtración glomerular. Albuminuria o proteinuria. 	Basal (BL), anualmente si el riesgo es bajo, cada 6 meses si el riesgo es moderado y cada 3 meses si el riesgo es alto o muy alto.
Corazón.	<ul style="list-style-type: none"> Presión arterial y frecuencia cardíaca. ECG, monitorización Holter de 24 horas. Ecocardiografía: grosor de la pared, función cardíaca (deformación, TDI si es posible). RM cardíaca con gadolinio. RM cardíaca con mapeo en T1 y T2. NT-proBNP Troponinas (T, I) 	<ul style="list-style-type: none"> En todas las visitas al centro. BL, anualmente. BL, anualmente. BL, cuando esté clínicamente indicado (deseable al menos cada 3 años). Si se dispone en el centro: basal y cuando esté clínicamente indicado (se recomienda, al menos, cada 3 años). BL, cada visita de seguimiento. BL, cada visita de seguimiento.
Cerebrovascular.	<ul style="list-style-type: none"> RM cerebral (métodos cuantitativos ordinales o automáticos). Angiografía (mediante RM-TOF o TC). TC. 	<ul style="list-style-type: none"> BL, evaluación periódica, cuando esté clínicamente indicado. BL, evaluación periódica, cuando esté clínicamente indicado. En caso de ictus agudo o contraindicación para la RM.

(Continúa en página siguiente)

Tabla 8. Lista de evaluaciones para el seguimiento de los pacientes adultos con EF (cont.).

Órgano/sistema	Evaluaciones	Calendario de seguimiento
SNP.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación y antecedentes del dolor: escala de medición del dolor, como <i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i> o <i>Brief Pain Inventory</i>. • Síntomas digestivos. • Evaluación de síntomas vegetativos en función de la presión arterial ortostática. • Audiometría. • Exploración oftalmológica. • Intolerancia al frío y al calor (pruebas sensitivas cuantitativas, si están disponibles). 	<ul style="list-style-type: none"> • BL, anualmente. • BL, anualmente. • BL, anualmente. • BL, anualmente. • BL, cuando esté clínicamente indicado. • BL, cuando esté clínicamente indicado.
Calidad de vida.	Cuestionarios de salud general (SF-36, EQ-5D).	BL, anualmente.



10

¿Qué se considera estabilidad o progresión en la EF?

FABry Stabili Tion indEX (FASTEX) es una herramienta dinámica, sencilla y rápida que determina directamente la estabilidad o la progresión de la enfermedad y que podría ser adecuada para la práctica clínica, así como para estudios de cohortes dirigidos a analizar los efectos del tratamiento. FASTEX es un instrumento validado y de acceso libre con pocos elementos (siete) (116). Analiza tres dominios con un pequeño número de elementos en cada uno: el sistema nervioso (dolor y eventos cerebrovasculares), los riñones (proteinuria y filtración glomerular) y el corazón (parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos y clase funcional de la New York Heart Association). Al no incluir muchos factores con pocas probabilidades de cambiar con el tiempo (p. ej., presencia de córnea *verticillata* o angioqueratomas), FASTEX puede ser más sensible a los cambios de la situación de la enfermedad que las herramientas MSS1 o la DS3.

Las puntuaciones FASTEX variaron significativamente en más de la mitad de los participantes en el estudio de Lenders *et al.*, 2020 [117]. Los investigadores definieron la progresión (a veces denominada «enfermedad inestable») como una variación de al menos el 20% de la puntuación FASTEX. De acuerdo con esta definición, el 66% de los participantes experimentó progresión de la enfermedad durante el año evaluado. Entre todos los participantes no se observaron diferencias significativas en la edad, el sexo o la modalidad de tratamiento (incluidos los dos tipos de TSE y la duración del tratamiento) ni en la afectación cardíaca y renal al comienzo del año. Un análisis más detallado del grupo con enfermedad inestable reveló que la variación de las puntuaciones se debió principalmente a variaciones de los parámetros renales a lo largo del año.

De manera complementaria, en 2018, un grupo europeo de expertos colaboró para elaborar un documento de consenso que establece los objetivos terapéuticos específicos para cada órgano en la EF (118). Las principales conclusiones de este consenso se resumen a continuación:

- Los objetivos terapéuticos para los pacientes con EF deben individualizarse teniendo en cuenta las características del paciente, la variante y el estadio de la enfermedad.
- La reversión de los síntomas o la prevención de la progresión de la enfermedad es el objetivo de la mayoría de los parámetros asociados a la EF.
- La aportación multidisciplinar es fundamental en todas las fases del tratamiento de la EF y debe basarse en una evaluación exhaustiva de los órganos afectados y en una vigilancia periódica.
- El momento de inicio del tratamiento desempeña un papel importante en el control de la EF; el inicio precoz de un tratamiento específico de la enfermedad puede retrasar la progresión en los pacientes con EF.
- El tratamiento óptimo de la EF incluye tratamientos específicos de la enfermedad y tratamientos complementarios, y debe alcanzar un equilibrio entre los beneficios clínicos previstos y los posibles problemas relacionados con el tratamiento.



Bibliografía



1. 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 Apr;123(4):416-27.
2. 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 May;28(5):1631-41.
3. Germain DP, Oliveira JP, Bichet DG, Yoo HW, Hopkin RJ, et al. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype–phenotype workgroup. *J Med Genet*. 2020 Aug;57(8):542-51.
4. Talbot A, Nicholls K. Elevated Lyso-Gb3 Suggests the R118C GLA Mutation Is a Pathological Fabry Variant. *JIMD Rep*. 2019;45:95-98.
5. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry registry. *Mol Genet Metab*. 2008 Feb;93(2):112-28.
6. Germain DP. Fabry disease, Orphanet. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 22;5:30.
7. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016 Jan;89(1):44-54.
8. 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 Mar;28(3):505-17.
9. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock SD, Cianciaruso B, Wanner C, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May;23(5):1600-7.
10. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, García de Lorenzo A, Ricci R, Kampmann C, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens*. 2006 Aug;19(8):782-7.
11. Terryn W, Deschoenmakere G, De Keyser J, Meersseman W, Van Biesen W, Wuyts B, et al. Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10;167(6):2555-60.
12. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis*. 2011 Apr; 34(2): 509-14.
13. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017;91(2):284-93.
14. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns*. 2008 Feb;17(1):79-83.
15. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2008 Oct;17(5):424-33.
16. Hasunuma T, Araki N, Nakamura K, Shikano K, Momosaki K, Kawai S, et al. AB0951 Significance of Measuring Alpha-Galactosidase a in Fibromyalgia Patients: Possibility of Fabry Disease in Fibromyalgia Patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1217.
17. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Jun 22;16:551-8.
18. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Jan;1812(1):70-6.
19. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CE, Poorthuis BJ. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet*. 2015 Apr;52(4):262-8.
20. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliot PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 15;177(2):400-8.
21. van der Tol L, Cassiman D, Houge G, Janssen MC, Lachmann RH, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease in patients with neuropathic pain, angiokeratoma or cornea verticillata: consensus on the approach to diagnosis and follow-up. *JIMD Rep*. 2014;17:83-90.
22. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, Tøndel C, Oliveira JP, Vogt L, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2015 Feb;114(2):242-7.



23. Costa RM, Martul EV, Reboredo JM, Cigarrán S. Curvilinear bodies in hydroxychloroquine-induced renal phospholipidosis resembling Fabry disease. *Clin Kidney J.* 2013 Oct;6(5):533-6.
24. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JM. Is it Fabry disease? *Genet Med.* 2016 Dec;18(12):1181-5.
25. Hughes DA, Evans S, Milligan A, Richfield L, Mehta A. A multidisciplinary approach to the care of patients with Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 35.
26. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Mar 27;10:36.
27. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019 Apr;112(4):278-87.
28. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jul;22(7):1076-96.
29. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J.* 2000 Jun;139(6):1101-8.
30. Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet.* 2003 Jan;63(1):46-52.
31. Elleder M, Bradová V, Smíd F, Buděšínský M, Harzer, Kystermann-Kuhn J, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417(5):449-55.
32. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation.* 1998;98:1457-9.
33. Linhart A, Lubanda JC, Paleček T, Bultas J, Karetová D, Kedvubivá J, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:75-83; discussion 65.
34. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Sundell J, Engblom E, Penttinen M, Kantola I, et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(4):563-73.
35. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, Sachdev B, Rimoldi OE, Thaman R, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson–Fabry disease and the effect of treatment with α -galactosidase A. *Heart.* 2006 Mar;92(3):357-60.
36. Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, Hiramaru Y, Kin T. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with pulmonary regurgitation diagnosed on the basis of endomyocardial biopsy findings. *Jpn Circ J.* 1977;41:1023-36.
37. Hanneman K, Karur GR, Wasim S, Wald RM, Iwanochko RM, Morel CF. Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement at Cardiac MRI Are Associated with Adverse Cardiac Events in Fabry Disease. *Radiology.* 2020 Jan;294(1):42-49.
38. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast myocardial T1 mapping clinical perspective. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 May 1;6(3):392-8.
39. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson A, et al. T1 mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Sep;6(5):637-45.
40. Karur GR, Robison S, Iwanochko RM, Morel CF, Crean AM, Thavendirathan P, et al. Use of Myocardial T1 Mapping at 3.0 T to Differentiate Anderson-Fabry Disease from Hypertrophic Cardiomyopathy. *Radiology.* 2018 Aug;288(2):398-406.
41. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020 Mar;13(3):e010171.
42. De Backer J, Matthys D, Gillebert TC, De Paepe A, De Sutter J. The use of Tissue Doppler Imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr.* 2005 Aug;6(4):243-50.
43. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation.* 2003 Sep 16;108(11):1299-301.
44. Feustel A, Hahn A, Schneider C, Sieweke N, Franzen W, Gündüz D, et al. Continuous cardiac troponin I release in Fabry disease. *PLoS One.* 2014; 9(3):e91757.



45. Tanislav C, Guenduez D, Liebetrau C, Giese AK, Eichler S, Sieweke N, et al. Cardiac Troponin I: A Valuable Biomarker Indicating the Cardiac Involvement in Fabry Disease. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157640.
46. Seydelmann N, Liu D, Kramer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, Schneider A, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 31;5(6):e002839.
47. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2392-7.
48. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al., Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18;347(3):161-7.
49. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawnay A, Lachgmann RH, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with anderson-fabry disease. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 1;111(1):111-7.
50. Torralba-Cabeza MA, Olivera S, Hughes DA, Pastores GM, Mateo RN, Perez-Calvo JI. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2011 Nov;104(3):301-7.
51. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug;12(8 Pt 2):1673-83.
52. Liu D, Oder D, Salinger T, Hu K, Müntze J, Weidemann F, Herrmann S, et al. Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease. *Open Heart*. 2018;5(2):e000803.
53. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Guadio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8):1663-71.
54. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1978-84.
55. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(21):1587-96.
56. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003 Dec;24(23):2151-5.
57. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Luscher TF, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 2011 Mar;97(6):485-90.
58. Pisani A, Visciano B, Diez Roux G, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov;107(3):267-75.
59. Pisani A, Petruzzelli Annicchiarico L, Pellegrino A, Brunese D, Feriozzi S, Imbriaco M, et al. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb;33(2):318-23.
60. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD Rep*. 2013;9:41-48.
61. Group KDIGOK CW. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
62. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol*. 2014 May 6;15:72.
63. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150(9): 604-12.
64. Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, Pisani A. Early Biomarkers of Fabry Nephropathy: A Review of the Literature. *Nephron*. 2019;143(4):274-281.
65. Levstek T, Vujkovic B, TrebusakPodkrajsek K. Biomarkers of Fabry Nephropathy: Review and Future Perspective. *Genes (Basel)*. 2020 Sep 18;11(9):E1091.
66. Ries M, Bettis KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA 3rd, Brady RO, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int*. 2004 Sep; 66(3):978-82.
67. Pisani A, Riccio E, Cianciaruso B, Imbriaco M. Simultaneous multicystic kidney and Anderson-Fabry disease: 2 separate entities or same side of the coin. *J Nephrol*. 2011 Nov-Dec; 24(6):806-8.



68. Burlina A, and Polite IN. The Central Nervous System Involvement in Fabry Disease: A Review. *J Inborn Err Metab Screening*. 2016;4:1-7.
69. Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, Tsokos M, Quezado M. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch*. 2006 Mar; 448(3):337-43.
70. Kaye EM, Kolodny EH, Logigian EL, Ullman MD. Nervous system involvement in Fabry's disease: clinicopathological and biochemical correlation. *Ann Neurol*. 1988 May;23(5):505-9.
71. Tagliavini F, Pietrini VIA, Gemignani F, Lechi A, Pallini R, Federico A. Anderson-Fabry's disease: neuropathological and neurochemical investigation. *Acta Neuropathol*. 1982;56(2):93-98.
72. Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol Belg*. 2006 Jun;106(2):61-5.
73. Toyooka K, Said G. Nerve biopsy findings in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *J Neurol*. 1997 Jul;244(7):464-8.
74. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol*. 2006; 5:791-95.
75. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1746-9.
76. Rost NS, Cloonan L, Kanakis AS, Fitzpatrick KM, Azzarati DR, Clarke V, et al., Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology*. 2016 May 17;86:1880-86.
77. Stefaniak JD, Parkes LM, Parry-Jones AR, Potter GM, Vail A, Jovanovic A, Smith CJ. Enzyme replacement therapy and white matter hyperintensity progression in Fabry disease. *Neurology*. 2018 Oct 9;91(15):e1413-e1422.
78. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Robles AR, Costa MA, Pereira O, et al. Natural history of the late-onset phenotype of Fabry disease due to the p.F113L mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Feb 15;22:100565.
79. Lavalley L, Thomas AS, Beaton B, Ebrahim H, Reed M, Ramaswami U, et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. *PLoS ONE*. 2018 Apr 5;13(4):e0193550.
80. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351-6.
81. Brooks JBB, Fragoso YD. Neurological manifestations in Fabry disease. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016; 3:228-31.
82. Cocozza S, Russo C, Pontillo G, Pisani A, Brunetti A. Neuroimaging in Fabry disease: current knowledge and future directions. *Insights Imaging*. 2018 Dec;9(6):1077-88.
83. Cocozza S, Russo C, Pisani A, Olivo G, Riccio E, Cervo A, et al., Redefining the Pulvinar sign in Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Dec;38(12):2264-9.
84. Farooq S, Hiner B, Chelimsky T. Characteristic Pulvinar Sign in Female Fabry Disease: First Case Report (P4.061). *Neurology*. 2016 Apr 5;86(16).
85. Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ Jr; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1821-5.
86. Arsava EM, Rahman R, Rosand J, Lu J, Smith EE, Rost NS, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2009 Apr 21;72(16):1403-10.
87. Wolfson L, Wei X, Hall CB, Panzer V, Wakefield D, Benson RR, et al. Accrual of MRI white matter abnormalities in elderly with normal and impaired mobility. *J Neurol Sci*. 2005 May 15;232(1-2):23-7.
88. Manara R, Carlier RY, Righetto S, Citton V, Locatelli G, Colas F, et al. Basilar artery changes in Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Mar;38(3):531-6.
89. Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:231-48.
90. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, et al. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve*. 2002 Nov;26(5):622-9.
91. Magg B, Riegler C, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C, Üçeyler N. Self-administered version of the Fabry-associated pain questionnaire for adult patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 17;10:113.
92. Arning K, Naleschinski D, Maag R, Biegstraaten M, Kropp P, Lorenzen J, et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. *J Neurol*. 2012 Nov;259(11):2393-400.
93. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129-38.
94. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other



- clinical events: natural history data from the Fabry Registry. 2009 Mar;40(3):788-94.
95. Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jun;25(6):1320-5.
 96. Maag R, Binder A, Maier C, Scherens A, Toelle T, Treede RD, et al. Detection of a characteristic painful neuropathy in Fabry disease: a pilot study. *Pain Med*. 2008 Nov;9(8):1217-23.
 97. Basantsova NY, Starshinova AA, Dori A, Zinchenko YS, Yablonskiy PK, et al. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. *Neurol Sci*. 2019 Jul;40(7):1343-50.
 98. Biegstraaten M, van Schaik IN, Wieling W, Wijburg FA, Hollak CE. Autonomic neuropathy in Fabry disease: a prospective study using the Autonomic Symptom Profile and cardiovascular autonomic function tests. *BMC Neurol*. 2010 Jun 7;10:38.
 99. Eyermann C, Raguin T, Rohmer D, Noel E, Charpiot A. Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019 Sep;136(4):273-9.
 100. Tsutsumi A, Uchida Y, Kanai T, Tsutsumi O, Satoh K, Sakamoto S. Corneal findings in a fetus with Fabry's disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1984 Dec;62(6):923-31.
 101. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol*. 1979 Apr;97(4):671-6.
 102. Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, et al. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120814.
 103. Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet*. 2003 Sep;24(3):129-39.
 104. Riegel EM, Pokorny KS, Friedman AH, Suhan J, Ritch RH, Desnick RJ. Ocular pathology of Fabry's disease in a hemizygous male following renal transplantation. *Surv Ophthalmol*. Mar-Apr 1982;26(5):247-52.
 105. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 2007 Feb;91(2):210-4.
 106. Michaud L. Vascular tortuosities of the upper eyelid: a new clinical finding in fabry patient screening. *J Ophthalmol*. 2013;2013:207573.
 107. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci*. 2013 Feb;90(2):e63-78.
 108. Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1440-6.
 109. Möhrensclager M, Henkel V, Ring J. Fabry disease: more than angiokeratomas. *Arch Dermatol*. 2004;140:1526-8.
 110. Luna PC, et al. Dermatologic Aspects of Fabry Disease. *JIEMS*. 2016;4:1-7.
 111. European Medicines Agency. Replagal. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>
 112. European Medicines Agency. Fabrazyme. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>
 113. European Medicines Agency. Galafold. Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galafold>
 114. Holmes A, Laney D. A retrospective survey studying the impact of Fabry disease on pregnancy. *JIMD Rep*. 2015;21:57-63.
 115. 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.
 116. Mignani R, Pieruzzi F, Berri F, Burlina A, Chinaia B, Gallieni M, et al. FABrySTabilizationindEX (FASTEX): an innovative tool for the assessment of clinical stabilization in Fabry disease. *Clin Kidney J*. 2016 Oct;9(5):739-47.
 117. Lenders M, Brand E. FABrySTabilizationindEX (FASTEX): Clinical evaluation of disease progression in Fabry patients. *Mol Genet Metab*. 2020 Feb;129(2):142-149.
 118. Wanner C, And 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;124:189-203.



CONFLICTOS DE INTERÉS

Dr. Patricio Aguiar

He recibido beca/apoyo a la investigación de Takeda. Honorarios de Takeda, Genzyme, Amicus Therapeutics, Biomarin y Ultragenyx.

Dr. Miguel F. Gago

He recibido patrocinios para congresos y desplazamientos/alojamiento de Takeda Pharmaceutical Company, Shire y Sanofi Genzyme.

Dra. María Guedes Marques

No declaro conflicto de interés.

Dr. Álvaro Hermida

He recibido honorarios por presentaciones y reuniones de juntas de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Shire HGT.

Dr. Raúl Jesús Noguera Torregrosa

He recibido honorarios como ponente en reuniones relacionadas con la enfermedad de Fabry por Takeda, Sanofi-Genzyme y Amicus. También he recibido patrocinio por las mismas empresas para asistencias a cursos, reuniones y congresos relacionados con la enfermedad de Fabry.

Dr. Tomás Pérez-Concha

He recibido honorarios de Amicus Therapeutics y Sanofi Genzyme.

Dr. José F. Rodríguez Palomares

No declaro conflicto de interés.

