

Enfermedad de Anderson Fabry

Perspectiva desde el cardiólogo

*“No se diagnostica lo que no se piensa,
y no se piensa lo que no se conoce”*

Cristian Maximiliano Toldo¹, Fernando Horacio Marconetto², Leonardo Camacho³

Resumen

La enfermedad de Anderson-Fabry se encuentra dentro de las patologías por almacenamiento lisosomal, con repercusión multisistémica o bien renal, cardíaca o neurológica. Entre los signos y síntomas más representativos, figuran angiokeratomas, cornea verticillata, hipo-anhidrosis, dolor abdominal, disnea, hipertrofia ventricular izquierda, trastorno de relajación ventricular, palpitaciones, nefropatía, acroparestesias y accidentes cerebrovasculares. Desde la perspectiva cardiológica tiene especial interés el ecocardiograma en todas sus variantes, y en los últimos años, un gran auge de la resonancia magnética cardíaca. Diversos biomarcadores se encuentran en desarrollo para identificar el almacenamiento de globotriasilceramida. Al tratamiento sintomático, se agregó desde el 2001 la terapia de sustitución enzimática por vía endovenosa y más recientemente, por administración oral, las chaperonas farmacológicas, para un tipo especial de mutación. Lo fundamental en esta enfermedad es su reconocimiento precoz, para una rápida instauración del tratamiento y la búsqueda del defecto genético en el resto de los integrantes de la familia.

Insuf Card 2017; 12(2): 51-61

Palabras clave: Enfermedad de Fabry - Hipertrofia ventricular - Ecocardiograma - Globotriasilceramida - Insuficiencia renal

Summary

Anderson Fabry disease. Perspective from the cardiologist

Anderson-Fabry disease is within the pathologies by lysosomal storage, with multisystemic or renal, cardiac or neurological repercussions. Among the most representative signs and symptoms are angiokeratomas, cornea verticillata, hypo-anhidrosis, abdominal pain, dyspnea, left ventricular hypertrophy, ventricular relaxation disorder, palpitations, nephropathy, acroparesthesias and cerebrovascular accidents. From the cardiological perspective, the echocardiogram in all its variants is of particular interest, and in recent years, a great surge of cardiac magnetic resonance. Several biomarkers are under development to identify the storage of globotriasylceramide. To the symptomatic treatment, enzymatic substitution therapy has been added intravenously since 2001 and, more recently, by pharmacological chaperones, for oral administration, for a special type of mutation. Its early detection is fundamental in this disease for a rapid establishment of the treatment and the search for the genetic defect in the rest of the family members

Keywords: Fabry disease - Ventricular hypertrophy - Echocardiogram - Globotriasylceramide - Renal insufficiency

¹ Médico cardiólogo. Sanatorio San Roque. Salta. Salta. Republica Argentina.
Servicio de Ecocardiografía. Medicina Ambulatoria Salta. Salta. República Argentina.

² Médico cardiólogo. Sanatorio San Roque. Salta. Salta. Republica Argentina.

³ Médico cardiólogo, Servicio de Ecocardiografía. Hospital Privado Santa Clara de Asís. Salta. Salta. Republica Argentina.

Correspondencia: Dr. Cristian Maximiliano Toldo.
Buenos Aires 196, CP 4400. Salta. República Argentina.
E-mail: cristian_toldo@hotmail.com

Recibido: 31/01/2017

Aceptado: 30/03/2017

Insuf Card 2017; 12(2): 51-61

Disponible en <http://www.insuficienciacardiaca.org>

Resumo

Doença de Anderson Fabry. Perspectiva do cardiologista

A doença de Fabry-Anderson está dentro das patologias de armazenamento lisossomal, com impacto multisistêmica ou renal, cardíaco ou neurológico. Os sinais e sintomas mais representativos incluem angioqueratomas, córnea verticillata, hipo-anhidrosis, dor abdominal, dispneia, hipertrofia ventricular esquerda, alterações de relaxamento ventricular, palpitações, nefropatia, acroparestesias e derrames. A partir da perspectiva cardiológica tem um interesse especial a ecocardiografia em todas as suas formas, e nos últimos anos, um crescimento de ressonância magnética cardíaca. Vários biomarcadores estão a ser desenvolvidos para identificar armazenamento globotriasilceramida. Ao tratamento sintomático, foi adicionado desde 2001, a terapia de substituição de enzimas por via intravenosa e, mais recentemente, por administração oral, as chaperonas farmacológicas para um tipo especial de mutação. Sua detecção precoce é fundamental nesta doença para um estabelecimento rápido do tratamento e a busca do defeito genético no resto dos membros da família

Palavras-chave: Doença de Fabry - Hipertrofia ventricular - Ecocardiografia - Globotriasilceramida - Insuficiência renal

Introducción

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal comprenden un grupo de al menos 50 trastornos genéticos, entre las que figura en primer lugar: la enfermedad de Gaucher, seguido por la de Anderson-Fabry. La enfermedad de Anderson Fabry (EAF) fue descrita a partir de lesiones en la piel, en forma independiente y en el mismo año (1898), por los dermatólogos: Johannes Fabry¹ y William Anderson². Es ocasionada por la deficiencia parcial o total de una enzima, la alfa-galactosidasa A, que tiene por función hidrolizar los residuos alfa galactosil terminales de los glucolípidos y glucoproteínas dentro de los lisosomas, como parte del proceso de reciclaje. Esto lleva, en vez del producto final normal lactosilceramida (formado por ceramida unida a glucosa y “una” galactosa) a la acumulación progresiva del compuesto nocivo globotriasilceramida (Gb3) (formado por ceramida unida a glucosa y a “dos” galactosas), en plasma y lisosomas de todos los tejidos; pero particularmente, en el endotelio, capa media de los vasos sanguíneos pequeños, túbulos renales y glomérulo, músculo cardíaco y fibras de conducción, ganglios autonómicos y tejido cerebral³.

Epidemiología

La incidencia reportada en el mundo varía entre 1:40.000 a 1:117.000⁴, aunque es muy probable que estos valores no reflejen la realidad, debido al subdiagnóstico. Spada y col. evaluaron la actividad de la alfa-galactosidasa A en sangre, en 37.104 varones recién nacidos consecutivamente en Italia, y encontraron al utilizar las mutaciones conocidas una incidencia de 1:4.600 y una relación 7:1 del fenotipo presentación tardía; mientras que al incorporar nuevas mutaciones se redujo a 1:3.100 y 11:1 respectivamente⁵. Incluso en Taiwan se llegó a reportar una incidencia de 1:1600⁶.

La prevalencia a nivel mundial, en 1999, era entre 1:117000 a 1:476000⁴.

En pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis, la prevalencia de EAF (variante renal) oscila entre 0,2 a 1,2%⁷, mientras que en aquellos sin hemodiálisis es del 0,2%⁸, en varones con hipertrofia idiopática de ventrículo izquierdo (HVI) un 3%⁹, hombres como mujeres en quienes aparece hipertrofia tardíamente (variante cardíaca) entre 6 a 12%¹⁰ y en pacientes jóvenes con evento cerebrovascular criptogénico (variante cerebrovascular) 4,5% en hombres y 2,4% en mujeres¹¹.

La edad promedio de presentación oscila entre los 6 y 10 años en hombres y 8 a 14 años en mujeres¹². Según los estudios *Fabry Outcome Survey* (FOS) y *Fabry Registry*, la principal causa de muerte es la cardiovascular, seguida por la renal¹³.

Herencia

La EAF es un trastorno genético de herencia ligado al cromosoma X, gen GLA (*locus* Xq22)¹⁴. En el año 2003 se conocían alrededor de 300 mutaciones¹⁵, que asciende a 642 hasta fin del 2015¹⁶, abarcando los siete exones del gen GLA, con efectos variables sobre la actividad de la enzima alfa galactosidasa-A dependiendo del tipo y sitio de la mutación¹⁷. Las mutaciones pueden ser de tipo “missense” (donde se produce una codificación errónea con producción del producto proteico disfuncionante), “nonsense” (donde directamente la falla hace que no exista la producción proteica) e inserción o supresión de un aminoácido¹⁸, lo que va a tener especial interés en la elección del tratamiento.

Las mujeres portadoras transmiten el alelo defectuoso a la mitad de sus hijos varones y hacen heterocigotas al 50% de sus hijas mujeres, por su parte los varones afectados tendrán hijos varones sanos, pero transmitirán el alelo defectuoso al 100% de sus hijas mujeres¹⁹.

Presentación clínica

Existen 2 formas de presentación, la *clásica* con inicio a temprana edad (niñez-adolescencia) con compromiso multiorgánico y la *atípica* de presentación etaria más tardía (entre los 30 y 50 años), con afección predominante de corazón, riñón o cerebro²⁰. Se describen a continuación los principales signos y síntomas organizados por órganos:

Piel

Uno de los signos más precoces de la enfermedad, en ambos sexos, son los angioqueratomas que consisten en lesiones angioectásicas, con debilitamiento de la pared vascular y ectasia del vaso a nivel de epidermis y dermis²¹, planas o sobreelevadas, de color rojo-azulado, con vitropresión negativa, que van incrementando en tamaño y número a medida que pasa el tiempo, localizadas preferentemente en caderas, genitales, muslos, nalgas siguiendo el patrón “en traje de baño”, aunque también pueden encontrarse en espalda y zonas extensoras de los miembros, conjuntivas y mucosa oral²².

Ojos

El compromiso corneal es otro signo temprano de la enfermedad, se conoce como córnea *verticillata* y consiste en una alteración corneal que, bajo lámpara de hendidura, se caracteriza por depósitos (rayas) en el epitelio corneal de color grisáceo, gris pálido a verde-amarillentas o dorado (comenzando por debajo del nivel de la pupila y dirigiéndose hacia la periferia a modo de remolino, simulando los bigotes de un gato)²³. Esta alteración fue reportada en el 76,9% de las mujeres y 73,1% de los hombres en el estudio de Sodi y col²⁴. También puede haber compromiso del cristalino como opacidad ramificada que no dificulta la visión. A nivel vascular puede observarse estrechamiento de arterias y aneurismas e irregularidades en venas de la retina²⁵ y aneurismas saculares en vasos de la conjuntiva bulbar (sin generar molestias). Orssaud y col. encontraron que sólo los cambios a nivel vascular se asocian a pérdida de visión aguda por eventos trombóticos en la arteria central de la retina²⁶. En un reciente trabajo que evaluó a 232 pacientes pediátricos con EAF, se evidenció que al menos un signo ocular estaba presente en el 54,5% de las niñas y 47,3% de los varones, siendo la córnea *verticillata* el signo más frecuente (52,5% en mujeres y 42% en varones), seguido de tortuosidades de los vasos (17,3% en mujeres y 24,4% en varones) y en menor medida opacidad del cristalino (3,1% en mujeres y 1,5% en varones)²⁷.

Huesos

Germain²⁸ y Mersebach²⁹ detectaron una reducción del nivel de calcificación a nivel del cuello de fémur y co-

lumna lumbar, tras evaluar pacientes con edad promedio de 40 años con esta enfermedad.

Digestivo

Lo más común es la distensión y dolor abdominal postprandial recurrente³⁰, diarrea, náuseas y vómitos³¹. Esto en edad pediátrica conduce muchas veces a retardo del crecimiento.

Oído

Se demostró una alta incidencia de deterioro auditivo progresivo a edad temprana para frecuencias de tono alto (clínicamente poco relevantes, y detectadas por audiogramas) y sordera súbita, secundario a estrechamiento u oclusión de los vasos cocleares. Esto fue significativamente mayor en pacientes con afección renal y cerebral³².

Riñón

En los inicios de la enfermedad aparece disminución del filtrado glomerular, microalbuminuria, para llegar aproximadamente alrededor de los 50 años, por atrofia tubular y fibrosis, a la falla renal terminal³³. La disfunción renal es una de las características claves en la EAF, como lo demuestra Branton y col., sobre 105 pacientes con diagnóstico confirmado, el 74% tenía algún grado de falla renal³⁴.

Sistema nervioso

Aquí aparecen afectaciones tempranas (niñez) a nivel del sistema nervioso autónomo y tardías (adulto joven) a nivel central. Dentro de las primeras, con una incidencia mayor del 80%³⁵, las 2 más importantes son, las *acroparestesias* en manos y pies, con dolor, ardor, hormigueo en forma crónica o por paroxismos, que pueden durar desde pocos minutos a días y desencadenados por ejercicio, fiebre o exposición al frío o calor, y la *hipo-anhidrosis* que lleva a una mala tolerancia al esfuerzo. En un estudio sobre 10 pacientes, se detectó en el 50% una disminución en la producción de saliva y lagrimas³⁶. Dentro de las afecciones tardías están el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (transitorio o establecido) y la demencia³⁷. También se ha reportado, aunque muy por debajo del isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, sobre todo en hombres³⁸. En una población de jóvenes con ACV isquémico, asociado a normotensión arterial y enfermedad de pequeños vasos, se encontró la mutación genómica de EAF por encima del 12,5%³⁹. El origen de la neuropatía actualmente se cree que es multifactorial, ocasionado por depósitos de Gb3 en los ganglios de la raíz dorsal (apoptosis), afección de la *vasa vasorum* (isquemia e hipoxia), sobreexpresión y desregulación de los canales de sodio, sensibilización central con hiperexcitabilidad

de neuronas nociceptivas o pérdida de inhibición de la actividad neuronal periférica⁴⁰. El ACV isquémico de grandes vasos ocurre por trombosis o embolia, mientras que la obstrucción de pequeños vasos está más relacionada con el depósito de Gb3⁴¹.

Pulmón

Puede haber disnea de esfuerzo, tos y sibilancias. La espirometría muestra un patrón obstructivo, con reducción de VEF1, VEF1/CVF o VEF25-75⁴².

Corazón

La acumulación de Gb3 ocurre a nivel de todas las células cardíacas (cardiomiocitos, sistema de conducción, fibroblastos valvulares, endotelio y músculo liso vascular); pero sólo es responsable del 1 al 3% de la masa en el corazón hipertrofico, por lo que la infiltración actuaría más como un disparador, a través de mecanismos oxidativos y desregulación de moléculas de adhesión celular⁴³, que como causa propiamente dicha de la hipertrofia⁴⁴. En etapas avanzadas aparece la fibrosis.

Los signos y síntomas se podrían definir en 4 niveles:

Miocárdico: en los inicios de la enfermedad aparece remodelado concéntrico, que luego evoluciona al signo más representativo de este órgano, la hipertrofia ventricular, que en la mayoría de los casos es concéntrica; pero puede ser asimétrica, apical e incluso se ha reportado hasta en un 5% obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI)⁴⁵, de aparición por encima de los 40 años, más en hombres que en mujeres y en ausencia de una causa que la justifique (hipertensión arterial -HTA-, estenosis aórtica, etc.)⁴⁶. Como consecuencia de estos cambios aparece disnea progresiva.

Vascular: ángor, debido al mayor requerimiento de oxígeno miocárdico⁴⁷, y espasmo de pequeños vasos y ramos penetrantes⁴⁸, con una muy baja tasa de trombosis coronaria. El mecanismo fisiopatológico actualmente considerado es la reducción de la reserva coronaria secundaria a angina microvascular⁴⁹.

Valvular: pueden encontrarse depósitos de Gb3 en válvulas, particularmente la mitral, sin alteración significativa de su función⁵⁰, de hecho, en los casos de valvulopatía significativa se debería buscar otra etiología concomitante.

Electrofisiológico: acortamiento del intervalo PR, criterios de aumento de voltaje del VI, prolongación del intervalo QRS⁵⁰, bradicardia en reposo, arritmias supraventriculares (taquicardia supraventricular, fibrilación auricular y aleteo auricular) y arritmias ventriculares (taquicardia ventricular). Con la progresión de la enfermedad, se agregan bloqueos completos de

rama, retraso en conducción aurículo-ventricular y disfunción del nodo sinusal⁵¹. Esto es responsable de mareos, lipotimias, síncope y palpitaciones. Hasta en un 20% de estos pacientes se requerirá la colocación de un dispositivo de estimulación (marcapasos o cardiodesfibrilador implantable)⁵².

Diagnóstico

El estudio por inmunohistoquímica o microscopia electrónica de inclusiones de Gb3 en biopsia de piel, riñón o conjuntiva, muchas veces es el primer paso en la sospecha diagnóstica de la EAF⁵³, sobre todo en mujeres con alta presunción clínica, pero no son datos confirmatorios. En un examen *postmortem* de un paciente masculino de 44 años, se encontró una acumulación de Gb3 en corazón y riñones; 81,4 y 63 veces respectivamente, por encima de la concentración esperada para misma edad y sexo⁵⁴.

El dosaje de la actividad de la alfa-galactosidasa A se puede realizar en plasma (gotas de sangre en papel de filtro tiene la ventaja de permitir trasladar muestras y realizar el diagnóstico retrospectivo)⁵⁵, leucocitos en sangre periférica o fibroblastos. Lo más redituable es la medición en leucocitos en sangre periférica. En hombres, la actividad enzimática se encuentra reducida un 30%, aunque en homocigotas los valores son indetectables o muy bajos (-3%)⁵⁶ y el muestreo genético permite identificar la mutación, lo que es particularmente útil para el estudio familiar. En mujeres heterocigotas los valores de actividad enzimática pueden ser normales hasta en el 60% de ellas o tener una ligera reducción⁵⁷, por lo que para el diagnóstico se requiere obligadamente del análisis genético⁵⁸.

Ante la sospecha, se puede realizar un *screening* prenatal desde las vellosidades coriónicas obtenidas a partir de la semana 11 o por cultivo de células del líquido amniótico desde la semana 16, que deberá ser confirmado luego del parto⁵⁹.

Por lo general, existe un tiempo de retraso en el diagnóstico de entre 13 y 16 años⁶⁰.

Métodos complementarios cardiológicos

Electrocardiograma (ECG)

Las manifestaciones estructurales cardíacas en la EAF pueden ser precedidas, eventualmente acompañadas o incluso diagnosticadas por signos electrocardiográficos, como ser la onda P o el intervalo PQ acortados, signos de hipertrofia de VI, QRS ensanchado o anomalías de la repolarización ventricular⁶¹. Los trastornos de repolarización ausentes en un ECG basal en gran medida descartan el reemplazo fibrótico a nivel del miocardio, lo que reviste una gran importancia, ya que el tratamiento debe instaurarse antes de que ésta se instale. No

sólo las anomalías en la repolarización, sino un trazado electrocardiográfico con cualquier hallazgo anormal, presenta un riesgo relativo de más de ocho veces para progresión de la enfermedad cardíaca⁶². Se ha demostrado que el intervalo PR se acorta en pacientes con EAF en estadio precoz sin manifestaciones cardíacas evidentes, debido principalmente a una reducción en la duración de la onda P, probablemente sobre la base de una conducción intra-auricular acelerada⁶³.

Monitoreo Holter

En un estudio prospectivo sobre 120 pacientes con EAF, se seleccionaron 16 casos con miocardiopatía avanzada, se realizó un Holter de 24 hs, detectándose 3 pacientes con corridas ventriculares de menos de 10 latidos y 8 pacientes con corridas supraventriculares de menos de 25 latidos, implantándoseles un "loop recorder" durante una media de 14 meses, donde se encontraron en 4 pacientes asistolia (entre 3,3 y 4,4 segundos), en 7 bradicardia extrema, en 5 fibrilación auricular y en otros 5 taquicardia ventricular (3 sostenidas y 2 no sostenidas)⁶⁴. Demostrando los beneficios de un control más prolongado, como los *loop recorder*, sobre todo en aquellos pacientes con cardiopatía avanzada.

Ergometría

Schmitz y col. evaluaron 14 pacientes con EAF en cicloergómetro, basal y a los 12 meses, luego de un programa de entrenamiento, encontrando inicialmente un rendimiento máximo relativo promedio de 1,9 W/kg⁻¹ que paso a 2,1 W/kg⁻¹ (p=0,035) al final del estudio, además de un mayor bienestar y menor fatiga reportada por los pacientes, proponiendo entre otros, a la inactividad física como una causa más de intolerancia al esfuerzo⁶⁵. Bierer encontró en el 46% sobre 39 pacientes con esta enfermedad, una caída de la presión arterial diastólica (promedio de 10 mm Hg) con el esfuerzo⁶⁶.

Ecocardiograma

El signo principal es la hipertrofia concéntrica del VI, aunque también existen variantes asimétricas y apicales, observándose un "patrón binario", dado por el depósito de glicoesfingolípidos en el endocardio y subendocardio. Si bien se intentó tomar este hallazgo como un dato característico de la enfermedad, Koskenvuo detectó este patrón en solo 2 de 17 pacientes con EAF y en 4 sujetos sin la enfermedad, determinando una sensibilidad del 12,5% y especificidad de 66,7% para pacientes con HVI; por lo que no debería ser utilizado como patrón patognomónico⁶⁷. El ventrículo derecho (VD) suele estar afectado, pero sin mayores consecuencias funcionales⁶⁸. Esta hipertrofia conduce funcionalmente a otro de los hallazgos ecocardiográficos, la disfunción diastólica. Weidemann detectó en 16 pacientes con EAF una relación E/é promedio 14,4; todos con HVI y 15 de

ellos con hipertrofia del músculo papilar⁶⁴.

La fracción de eyección del VI (FEVI) como parámetro de función sistólica se encuentra conservada hasta etapas tardías por ecocardiograma bidimensional (eco2D), aunque se demostró con Doppler tisular y *strain rate*, depresión de la función sistólica por estas técnicas aún cuando la FEVI por eco2D era normal, siendo más precoz el deterioro en la deformación longitudinal que en la radial⁶⁹.

En el estudio de Weidemann y col., al evaluar pacientes con HVI por estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica (MCH) y EAF, en aquellos segmentos con fibrosis no isquémica (demostrada con realce tardío), al examinarlos con *strain rate* se detectó un patrón distinto de la curva de velocidad de deformación mediante inspección visual denominado "signo de doble pico" (que consiste en un primer pico sistólico temprano -negativo para longitudinal y positivo para radial-, seguido de una caída rápida del *strain* cerca de cero y un segundo pico durante la fase de relajación isovolumétrica -dirigida en la misma dirección y al menos un 50% de la magnitud comparado con el primer pico-), nunca presente en el grupo control. Por otra parte, al analizar las curvas de *strain rate* en los segmentos sin realce tardío, ni la estenosis aórtica ni la MCH mostraron este signo, mientras que en los pacientes con EAF se detectó en 10 segmentos, y en el seguimiento a 2 años, 6 de esos segmentos desarrollaron fibrosis⁷⁰. Morris al evaluar 50 pacientes con EAF encontró valores de función miocárdica significativamente menores que en el grupo de sujetos sanos: *strain* de VI, VD y aurícula izquierda (AI) -18,1±4,0; -21,4±4,9 y 29,7±9,9% vs -21,6±2,2; -25,2±4,0 y 44,8±11,1%; respectivamente. Incluso cuando el examen de la FEVI, TAPSE y volumen de AI por eco2D fueron normales⁷¹. El *strain* longitudinal del VI medido con *speckle tracking* es una herramienta útil para detectar compromiso miocárdico precoz en pacientes jóvenes con EAF. Saccheri detectó valores $\geq -15\%$ en al menos 1 segmento en el 100% de los 22 casos con EAF e HVI, en el 50% de los 22 pacientes con EAF sin HVI y en ninguno del grupo control sano⁷². Morris y col. determinaron que los principales factores relacionados con la reducción de la función miocárdica incluyen espesor de la pared septal superior a 15 mm, espesor de pared libre de VD mayor a 7 mm y disfunción longitudinal del VI⁷³.

Resulta de suma importancia obtener datos de la enfermedad por eco2D con nuevas técnicas, ya que constituye la principal herramienta a utilizar, de diagnóstico y de seguimiento, en caso de contraindicación para resonancia cardíaca.

Resonancia magnética cardíaca (RMC)

Deva y col. evaluaron 39 pacientes con EAF, encontrando HVI en 22, de los cuales 17 tuvieron engrosamiento concéntrico y 5 no concéntrico (2 hipertrofia apical y 3 hipertrofia septal asimétrica)⁷⁴. El *mapping* T1 es una va-

liosa herramienta para caracterizar al tejido miocárdico, incluyendo la evaluación de la fracción de volumen extracelular como una medida sustituta de fibrosis intersticial. En el caso de la HVI, se ha demostrado que el T1 miocárdico nativo es significativamente menor en los casos con EAF, lo que probablemente refleja la acumulación de glicosfingolípidos en el miocardio, ya que el T1 de la grasa es muy bajo. Sado y col. examinaron pacientes con HVI, detectando que aquellos con EAF presentaron valores T1 inferiores al compararlo con otras etiologías de hipertrofia y con sujetos sanos⁷⁵. El rango normal del *mapping* T1 nativo oscila entre 970-1065 ms⁷⁶. Walter y col. evaluaron el *mapping* T1 en los diferentes segmentos con resonancia cardíaca, en 60 pacientes (EAF: 25 pacientes con edad promedio de 42 años, MCH: 14 pacientes con edad promedio de 50 años y 21 sujetos sanos con edad promedio de 38 años), y detectaron que las mayores diferencias estuvieron en los segmentos 3, 4 y 9 (99 ms, 103 ms, 86 ms, respectivamente) en aquellos con EAF comparado con los de MCH. El tiempo T1 promedio fue en EAF “con HVI” 888±70 ms, EAF “sin HVI” 903±14 ms, MCH 1014±17 ms y 1001±22 ms en el grupo control⁷⁷. En otro estudio sobre 165 pacientes (47 con EAF, 28 MCH, 30 IAM crónico y 60 sanos), se encontró que 18 pacientes con EAF tuvieron realce tardío con gadolinio, todos en pared posterior basal y 8 en otros lugares. El T1 nativo fue menor en EAF que en el resto de los grupos (934±61 ms vs 1021±40 ms en MCH, 1003±41 ms en IAM y 1015±36 ms en sujetos sanos). El T1 fue superior en áreas con realce tardío en todas las enfermedades, aunque si bien fue menor esa elevación en EAF (1096±93 ms vs 1180±66 ms en MCH y 1138±52 ms en IAM), en base al T1 nativo, el aumento fue mayor que en el resto de las patologías (EAF: 204±90 ms, MCH: 168±62 ms y IAM: 135±57 ms). El T2 nativo fue normal en todos los grupos, pero el T2 luego del realce tardío fue mucho mayor en EAF (64±7 ms) que en MCH (55±4 ms) e IAM (54±3 ms). En EAF el T2 de la pared posterior sin realce tardío fue normal, aunque ligeramente superior al de los sujetos sanos (51±3 ms vs 49±2 ms)⁷⁸.

La fibrosis miocárdica es difusa, aparece en etapas avanzadas de la enfermedad, más común en la pared posterior⁷⁹, la cual es detectada por realce tardío; muchas veces difícil de realizar en estos pacientes por el compromiso renal coexistente, por lo que la técnica *mapping* T1 sería de gran utilidad por 2 motivos, el primero es que aprovecha el contraste tisular, evitando la inyección de contraste endovenoso, y segundo que detecta cambios en los primeros estadios de la enfermedad⁸⁰. También, se detectó precozmente afección cardíaca con técnica híbrida PET/RMC⁸¹.

Scores

Existen *scores* que permiten evaluar el grado de severidad y pronóstico de la enfermedad a partir de la suma

de puntos dados por el grado de afección general, cardíaca, renal y neurológico. Entre los más reconocidos figuran el “*Mainz Severity Score Index*” (MSSI score)⁸², el “*Fabry International Prognostic Index*” (FIPI)⁸³ y el “*Disease Severity Score System*” (DS3)⁸⁴.

Biomarcadores

Elevaciones del ácido úrico en sangre en pacientes con EAF estuvieron asociados significativamente con mortalidad, progresión de hipertrofia ventricular y disfunción renal aunque no se encontró relación con eventos neurológicos⁸⁵. Recientemente se halló un aumento mayor de 6 veces en los niveles de 3NT (3 nitrotirosina) en una cohorte de EAF con vasculopatía⁸⁶. La proteinuria juega un rol principal en el desarrollo de lesión tubular progresiva, fibrosis intersticial, reducción en la tasa de filtrado glomerular y, cuanto más elevado sean los niveles sostenidos de proteinuria, más rápida será la disminución de la función renal⁸⁷. La podocituria (pérdida de podocitos a nivel urinario) precede a la proteinuria, por lo que podría ser utilizada en la estratificación de estos pacientes⁸⁸.

La Gb3 se convierte en liso-Gb3 (globotriasilesfingosina) por acción de la ceramidasa ácida dentro de los tejidos y es detectable por biopsia de los órganos afectados, en la circulación y en orina⁸⁹. Los hallazgos en un modelo *in vitro* de aumento de la producción de colágeno después de la adición de liso-Gb3 apuntan a un papel crítico en la génesis de la fibrosis⁹⁰. En un pequeño estudio sobre 18 pacientes en mujeres heterocigotas, donde los niveles de alfa-galactosidasa A en la mayoría de los casos se encuentran normales o levemente disminuidos, se encontró en 3 de ellas niveles de liso-Gb3 elevados en plasma, lo que podría ser de utilidad para este género⁹¹. Se ha observado que Gb3, liso-Gb3 y análogos de galabiosilceramida (Ga2) aumentan anormalmente en orina y en plasma de pacientes con EAF. Abaoui cuantificó quince isoformas urinarias de Gb3 analizadas simultáneamente con creatinina mediante cromatografía líquida de ultra-rendimiento (UPLC) acoplada a espectrometría de masas en tándem (MS/MS), demostrando que estos biomarcadores son útiles para el cribado, diagnóstico y seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad de Fabry, además de que las isoformas Gb3 metiladas son particularmente útiles para la detección de pacientes con EAF que presentan mutaciones de variante cardíaca de inicio tardío⁹². Los niveles de Gb3 urinario en pacientes con EAF fueron significativamente mayores que en sujetos sanos, con una novedosa técnica que no insume más de 15 minutos⁹³.

Tansilav y col. detectaron troponina I positiva en 16 de los 17 pacientes con EAF e HVI (94%). En pacientes con HVI los valores absolutos fueron mayores que en aquellos sin HVI (mediana de 0,23 ng/ml vs 0,02 ng/ml). Un valor <0,04 ng/ml tuvo elevado valor predictivo

negativo para presencia de HVI. En el mismo estudio, no se encontraron valores $\geq 0,01$ ng/ml en pacientes con HVI secundaria a HTA (grupo control)⁹⁴. Por otro lado, Nordin tituló a la troponina T ultrasensible en 47 pacientes con EAF, encontrando valores elevados en el 40% de ellos, todos con realce tardío en la RMC⁹⁵. Por su parte, Seydelmann halló que la toponina ultrasensible es un biomarcador preciso y accesible para detectar fibrosis y un predictor de progresión de cardiomiopatía en esta enfermedad⁹⁶.

En 56 pacientes con EAF en los cuales el ecocardiograma fue normal, se encontró en aquellos con electrocardiograma anormal niveles de NT-proBNP elevado en el 40% de los casos; mientras que en los que el trazado electrocardiográfico era normal sólo en el 9%, sugiriendo que las concentraciones de NT-proBNP estuvieron elevadas en pacientes con compromiso cardíaco precoz⁹⁷.

La concentración de cistatina C tiene una elevada sensibilidad para detectar compromiso visceral, específicamente renal y cardiovascular, además de una excelente correlación con los parámetros clínicos evaluados por el *score* MSSI⁹⁸.

Tratamiento

Los pacientes con EAF deben seguir las directrices generales para el manejo de factores de riesgo, incluyendo optimización de la presión arterial (ya que aproximadamente el 50% de los pacientes con EAF tienen HTA no controlada)⁹⁹, abandono del hábito de fumar, restricción de sal en la dieta y tratamiento de la hiperlipidemia¹⁰⁰. El tratamiento de elección en la actualidad consiste en la sustitución enzimática (TSE) mediante la administración endovenosa de agalsidasa alfa o agalsidasa beta, cada 2 semanas. Cuando el tratamiento se inicia antes de los 30 años, existe evidencia de regresión significativa de la masa de VI¹⁰¹, lo que sugiere que la masa ventricular junto con la edad son determinantes interrelacionados de la progresión de la enfermedad a nivel cardíaco y, además, que el inicio del tratamiento más allá de una cierta etapa del proceso o edad puede tener solamente un efecto modesto. La reducción de los depósitos renales de Gb3 aumentan la tasa de filtrado glomerular y disminuyen la proteinuria en pacientes pediátricos¹⁰². En un estudio reciente de eventos clínicos graves (diálisis, trasplante de riñón, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular y muerte), función renal y estructura cardíaca que habían recibido la agalsidasa beta durante 10 años se encontró que el 81% estaba libre de eventos clínicos graves y la supervivencia era del 94%¹⁰³. Otro estudio, retrospectivo, monocéntrico, con 42 pacientes que recibieron agalsidasa alfa también durante 10 años, encontró que la clase funcional en insuficiencia cardíaca había mejorado por lo menos un estadio en el 52,3% y la angina se mantuvo estable o mejoró en el 97,6% de

los casos. Durante este tiempo, ningún paciente sin HVI al inicio la desarrolló. En los hombres, el grosor medio de la pared del VI y el índice de masa ventricular izquierda, si basalmente fue mayor de 50 g/m^{2.7}, ambos redujeron significativamente después de 10 años, mientras que en mujeres si bien se observó una mejoría temprana, en el mismo plazo, las diferencias no fueron significativas¹⁰⁴. A nivel renal se observó un enlentecimiento en la caída de la función renal y en la progresión de la hipertrofia cardíaca en pacientes que recibieron agalsidasa alfa, además de la aparición más tardía de eventos clínicos en los pacientes tratados (16% vs 45% en no tratados) luego de 24 meses¹⁰⁵. Si bien no hay evidencia de que los pacientes con insuficiencia renal terminal (con la variante renal) se beneficiarán de la terapia de reemplazo enzimático para dicho órgano, el tratamiento debe considerarse en pacientes bajo diálisis con la enfermedad de Fabry clásica, debido al elevado riesgo de desarrollar complicaciones cerebrovasculares y cardíacas relacionadas con los depósitos extrarrenales de Gb3¹⁰⁶. El tratamiento sustitutivo no se elimina por riñón, por lo que puede ser infundido en la misma sesión de hemodiálisis¹⁰⁷.

Recientemente, apareció un nuevo fármaco, migalastat, una chaperona farmacológica, que estabiliza las formas mutantes específicas de α -galactosidasa A, facilitando el ingreso de la enzima al interior del lisosoma. Las chaperonas (constituyen una de las nuevas aproximaciones terapéuticas de futuro dentro de la medicina genómica, basándose en el uso de pequeñas moléculas que ayudan a las proteínas mutantes a adoptar la forma adecuada para realizar su función de forma correcta) actúan sobre una proteína, en este caso la enzima anómala que presenta una conformación que no es la que debería tener, uniéndose a ella, acompañándola y cambiándole la conformación para hacerla funcionalmente eficaz. Cabe destacar, que para poder ofrecer este tratamiento se requiere la existencia de proteína (mutación *missense*)¹⁰⁸, aunque un estudio de Warnock y col. demostraron que el migalastat oral combinado con TSE puede aumentar la actividad de la enzima aproximadamente 2-4 veces¹⁰⁹. El estudio Attract (en fase III) comparó migalastat contra TSE en 53 pacientes y encontró una mayor reducción del índice de masa ventricular con similares efectos sobre la función renal. Además en el grupo de las chaperonas los eventos cerebrovasculares, cardíacos y renales ocurrieron en el 29% contra el 44% en el grupo de TSE¹¹⁰. Otras ventajas de este nuevo fármaco es la baja probabilidad de inducir anticuerpos inhibidores¹¹¹ y la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica con reducción del daño a nivel neurológico, si bien para este último dato se carece aún de evidencia¹¹².

Un tema relevante es cuando se debe iniciar el tratamiento. Al respecto, la fundación GETER¹¹³ propone:

1. Neuropatía dolorosa
2. Nefropatía (filtrado glomerular < 90 ml/min/1,73m², proteinuria > 300 mg/24hs en adultos y mayor de 5

mg/kg/24hs en niños, microalbuminuria con biopsia renal que demuestre depósitos de Gb3).

- 3. Cardiopatía (alteraciones en el ECG: presencia de signos de HVI, alteraciones de la conducción. Alteraciones en la ecocardiografía: masa de VI aumentada, disfunción sistólica o diastólica, DTI alterado de forma persistente. Arritmias. Cardiopatía isquémica).
- 4. Enfermedad cerebrovascular clínicamente manifiesta o progresión de alteraciones previas observadas por técnicas de imagen.
- 5. Alteraciones del crecimiento en niños, en ausencia de otras posibles etiologías.
- 6. Cualquier otro síntoma que deteriore o interfiera con la calidad de vida del paciente debería tenerse en cuenta para el inicio del tratamiento (manifestaciones osteoarticulares, síntomas gastrointestinales, pérdida de audición, vértigo, alteraciones en la sudoración, astenia intensa).

Por su parte, en Chile se sugiere iniciar con 1 ó más criterios mayores, 2 ó más criterios menores o progresión clínica¹⁴.

Criterios Mayores

- Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica y/o arritmias y/o cardiopatía isquémica.
- Compromiso renal: microalbuminuria y/o proteinuria y/o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 1,5 mg/dl); biopsia renal compatible.
- Compromiso neurológico: signos clínicos y/o neuroradiológicos de enfermedad cerebrovascular y/o dolor neuropático moderado a severo, recurrente y/o refractario a terapia sintomática.

Criterios menores

- Pacientes sintomáticos en edad adulta (>18 años).
- Dolor neuropático leve a moderado.
- Dolor neuropático severo con buena respuesta al tratamiento farmacológico.
- Hipohidrosis y/o trastornos de la termorregulación.
- Hipoacusia y/o vértigo.
- Angioqueratomas.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea y dolores abdominales típicos.
- Córnea *verticillata*.
- Retraso en la velocidad de crecimiento pondoestatural.
- Doppler transcraneano anormal (disminución de las velocidades de flujo y/o ausencia de la vasoreactividad cerebral).
- Test de cuantificación sensitivo (QST) anormal.
- Resonancia magnética o TAC de cerebro alterada.
- Ecocardiograma con Doppler tisular alterado.
- Electrocardiograma anormal.

En Argentina existe la asociación AADELFA (Asociación de Estudios y Difusión de las Enfermedades Lisosomales) y el grupo GADYTEF (Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de

Fabry), a nuestro entender referencia nacional, con emisión de un consenso en 2013⁵⁹, también marcando lineamientos de diagnóstico, seguimiento y cuando iniciar el tratamiento, sin mayores diferencias con las guías anteriormente expuestas.

Conclusiones

La EAF es una entidad poco diagnosticada, probablemente debido a su heterogeneidad clínica y por no estar entre los diagnósticos más frecuentes en la práctica cardiológica diaria, sin olvidar el estudio bioquímico y genético, proceso que no hace más que entorpecer, sobre todo en el interior del país, el diagnóstico. Coincidimos con otras recomendaciones, que por el momento, el manejo debería ser en un centro de referencia único, o al menos trabajar de manera conjunta con el mismo, para reunir la mayor cantidad de pacientes y permitir así un mejor conocimiento y manejo de la patología. Claramente es una enfermedad “nueva” como lo demuestra *Pubmed*, que desde 2001 han surgido la mayoría de las publicaciones al respecto. El diagnóstico se centra en los pediatras, seguido por los nefrólogos y cardiólogos. Se debe tener en cuenta que el diagnóstico precoz conduce a un tratamiento temprano y, por ende, mucho más eficaz que al hacerlo en etapas tardías del proceso. Remarcamos la utilidad de los métodos complementarios cardiológicos, ecocardiograma (bidimensional, Doppler y nuevas técnicas) y sobre todo la resonancia cardíaca, para discriminar cuantos de los pacientes hipertróficos podrían tener EAF, sumado a nuevas técnicas (híbridas) y biomarcadores. Uno de los datos más importantes que aporta el diagnóstico, aunque el paciente se encuentre en fases avanzadas, es la posibilidad de identificar otros enfermos en la familia, y llegar de forma mucho más temprana al diagnóstico, y por ende, al tratamiento.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Arch Dermatol Syph 1898; 43: 187-200.
2. Anderson W. A case of “angeiokeratoma”. Br J Dermatol 1898; 10: 113-17.
3. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry’s disease. Lancet 2008; 372(9647): 1427-35.

4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249-54.
5. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31-40.
6. Chong KW, Lu YH, Hsu JH, et al. High incidence of cardiac variant of Fabry disease in Taiwanese revealed by newborn screening. *Taiwan Hum Genet Soc Autumn Symp* 2008; 1: 92-98.
7. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 801-7.
8. Yeniçerioglu Y, Akdam H, Dursun B, Alp A, Eyiler FS, Akın D, Gun Y, Hüddam B, Batmazoğlu M, et al. Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. *Ren Fail* 2016; 39(1): 104-111.
9. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with Late Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407-1411.
10. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1047-53.
11. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794-1796.
12. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry Disease via. Analysis of Family History. *J Genet Counsel* 2008; 17: 79-83.
13. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, et al. FOS Investigators. Natural course of Fabry diseases: changing pattern of causes of death in FOS. the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009; 46: 548-52.
14. Anastasakis A, Sevdalis E, Papatheodorou E, Christodoulos S. Anderson-Fabry Disease: A cardiomyopathy that can be cured. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 316-326.
15. Froissart R, Guffon N, Vanier MT, Desnick RJ, Maire I. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 307-314.
16. Fabry mutants list. Available at: <http://fabry-database.org/mutants/>.
17. Lukas J, Scalia S, Eichler S, et al. Functional and clinical consequences of novel a-galactosidase A mutations in Fabry disease. *Hum Mutat* 2016; 37: 43-51.
18. Saito S, Ohno K, Sakuraba H. Fabry-database.org: Database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant a-galactosidase A structures in Fabry disease. *J Hum Genet* 2011; 56: 467-468.
19. Lyon MF. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91(439): 107-12.
20. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338-346.
21. Schiller PI, Itin PH. Angiokeratomas: an update. *Dermatology* 1996; 193: 275-282.
22. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. *Br J Dermatol* 2007; 157: 331-7.
23. Lester M, Sodi A, Occella C, Vittone P. Ocular findings in Fabry's disease. *Contrib Nephrol* 2001; 13: 260-262.
24. 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;91(2):210-4.
25. Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(12): 1602-5.
26. Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003;24:129-139.
27. Kalkum G, Pitz S, Karabul N, Beck M, Pintos-Morell G, Parini R, Rohrbach M, Bizjajeva S, Ramaswami U. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmology* 2016; 16(11): 202.
28. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005; 68: 93-95.
29. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen ÅK, Bengtsson BÅ, Rosenberg K, Hasholt L, Sørensen SA, Schwartz Sørensen S, Feldt-Rasmussen U. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genetics in Medicine* 2007; 9: 812-818.
30. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: Clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 255-259.
31. MacDermot KD, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-760.
32. Germain D, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: A study of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Medical Genetics* 2004; 5: 11.
33. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338-346.
34. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002; 81: 122-38.
35. Bersano A, Lanfrancini S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand* 2012; 126(2): 77-97.
36. Cable WJL, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982; 32: 498-502.
37. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, et al. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 252-257.
38. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry registry. *Stroke* 2009; 40: 788-94.
39. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, Van den Broeck M, Belachew S, Van Broeckhoven C, et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41(5): 863-8.
40. Schiffmann R, Scott LJC. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr* 2002; 439: 48-52.
41. Ranieri M, Bedini G, Parati E, Bersano A. Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(7): 33.
42. Bierer G, Kamangar N, Galfe D, Wilcox W, et al. Cardiopulmonary exercise testing in Fabry disease. *Respiration* 2005;72:504-511.
43. Anastasakis A, Sevdalis E, Papatheodorou E, Stefanadis C. Anderson-Fabry Disease: A Cardiomyopathy That Can Be Cured. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 316-326.
44. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93: 528-535.
45. Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart* 2003; 89: 929-30.
46. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J, Elleder M, Aschermann M: Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(Supl. 2): 75-83.
47. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Sundell J, et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral

- endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 563-573.
48. Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, Beck M, et al. The heart in Anderson Fabry disease. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2002; 91: 786-795.
 49. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006; 92: 357-360.
 50. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, Zeman J, Ledvinova J, Poupetova H, Elleder M, Aschermann M. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000; 139: 1101-1108.
 51. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry Disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 842-6.
 52. Shah J, Mehta A, Hughes D, et al. Arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Eur Heart Journal* 2004; 25: 539.
 53. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(6): 327-36.
 54. Hozumi I, Nishizawa M, Ariga T, et al. Biochemical and clinical analysis of accumulated glycolipids in symptomatic heterozygotes of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) in comparison with hemizygotes. *J Lipid Res* 1990; 31: 335-340.
 55. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308(1-2): 195-6.
 56. Schiffmann R, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2016. Article in press.
 57. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, et al. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine* 2005; 84: 261-268.
 58. Arias Martínez N, Barbado Hernández F, García Consuegra F, et al. Fabry's disease: long-term study of a family. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 210-215.
 59. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino I, Cabrera G, et al. Guía para el diagnóstico, Seguimiento y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Medicina* 2013; 73: 482-494.
 60. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford Pharma Genesis 2006; 183-188.
 61. Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(439):21-7.
 62. Schmied C, Nowak A, Gruner C, Olinger E, Debaix H, Brauchlin A, Frank M, Reidt S, Monney P, Barbey F, Shah D, Namdar M. The value of ECG parameters as markers of treatment response in Fabry cardiomyopathy. *Heart* 2016; 102: 1309-1314.
 63. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011; 97: 485-90.
 64. Weidemann F, Maier SKG, Störk S, Brunner T, Liu D, Hu K, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically Relevant Arrhythmias in Patients With Advanced Fabry Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016; 118: 264-274.
 65. Schmitz B, Thorwesten L, Lenders M, Duning T, Stypmann J, Brand E, Brand SM. Physical Exercise in Patients with Fabry Disease. a Pilot Study. *Int J Sports Med*. 2016;37(13):1066-1072.
 66. Bierer G, Kamangar N, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Cardiopulmonary exercise testing in Fabry disease. *Respiration* 2005; 72(5): 504-11.
 67. Koskenvuo JW, Engblom E, Kantola IM, Hartiala JJ, Saraste A, Kiviniemi TO, Mononen I, Saraste M. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic value of endocardial border binary appearance. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009; 29(3): 177-80.
 68. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93: 528-535.
 69. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108: 1299-301.
 70. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Störk S, Waller C, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *European Heart Journal* 2007; 28: 3020-3026.
 71. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kühl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC, Haverkamp W. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31(2): 301-13.
 72. Saccheri MC, Cianciulli TF, Lax JA, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for early detection of myocardial damage in young patients with Fabry disease. *Echocardiography* 2013; 30(9): 1069-77.
 73. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Ku'hl S, et al. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 301-313.
 74. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Yen Ng M, Wasim S, Morel C, Iwanochko RM, Thavendiranathan P, Crean AM. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Magn Reson Imaging* 2016; 18: 14.
 75. Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 392-398.
 76. Cemil Izgi, Vassilis Vassiliou, A. John Baksi, Sanjay K. Prasad. Differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: usefulness of multimodality imaging and tissue characterization with cardiac magnetic resonance. *Echocardiography* 2016; 33: 1765-1768.
 77. Walter TC, Knobloch G, Canaan-Kuehl S, Greiser A, Sandek A, Blaschke D, Denecke T, Hamm B, Makowski MR. Segment-by-segment assessment of left ventricular myocardial affection in Anderson-Fabry disease by non-enhanced T1-mapping. *Acta Radiol*. 2016. pii: 0284185116675657.
 78. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, Castelletti S, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Baig S, Mehta A, Hughes D, Moon JC. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(15): 1705-11.
 79. Moon JC, Sheppard M, Reed E, et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 479-482.
 80. Van Oorschot JW, Gho JM, van Hout GP, et al. Endogenous contrast MRI of cardiac fibrosis: Beyond late gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2014; 41: 1181-1189.
 81. Nappi C, Altiero M, Imbriaco M, Nicolai E, Giudice CA, Aiello M, Diomiaiuti CT, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A. First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(7): 1025-31.
 82. Beck M. The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatr* 2006; 95(451): 43-6.
 83. Hughes DA, Malmenäs M, Deegan PB, et al. Fabry International

- Prognostic Index: a predictive severity score for Anderson-Fabry disease. *J Med Genet* 2012; 49(3): 212-20.
84. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 99(3): 283-90.
 85. Rob D, Marek J, Dostálová G, Golán L, Linhart A. Uric Acid as a Marker of Mortality and Morbidity in Fabry Disease. *PLoS One* 2016; 11(11): e0166290.
 86. Shu L, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Smid BE, Aerts J, Hollak C, J Shayman. Establishing 3-nitrotyrosine as a biomarker for the vasculopathy of Fabry disease. *Kidney International* 2014; 86: 58-66.
 87. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65-74.
 88. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Politei J, Stern A, Andrews J, et al. Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry adult patients. *J Nephrol* 2016; 29(6): 791-797.
 89. Boutin M, Lavoie P, Abaoui M, Auray-Blais C. Tandem Mass Spectrometry Quantitation of Lyso-Gb3 and Six Related Analogs in Plasma for Fabry Disease Patients. *Curr Protoc Hum Genet* 2016; 90:1-9.
 90. Ferraz MJ, Marques AR, Appelman MD, et al. Lysosomal glycosphingolipid catabolism by acid ceramidase: formation of glycosphingoid bases during deficiency of glycosidases. *FEBS Lett* 2016; 590: 716-725.
 91. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab* 2016; pii: S1096-7192(16)30325-0.
 92. Abaoui M, Boutin M, Lavoie P, Auray-Blais C. High-Risk Screening of Fabry Disease: Analysis of Fifteen Urinary Methylated and Non-Methylated Gb3 Isoforms Using Tandem Mass Spectrometry. *Curr Protoc Hum Genet* 2016; 91: 17.24.1-17.24.11.
 93. Alharbi FJ, Geberhiwot T, Hughes DA, Ward DG. A Novel Rapid MALDI-TOF-MS-Based Method for Measuring Urinary Globotriaosylceramide in Fabry Patients. *J Am Soc Mass Spectrom* 2016; 27(4): 719-25.
 94. Tanislav C, Guenduez D, Liebetau C, Giese AK, Eichler S, Sieweke N, Speth M, Bauer T, Hamm C, Rolfs A. Cardiac Troponin I: A Valuable Biomarker Indicating the Cardiac Involvement in Fabry Disease. *PLoS One* 2016; 11(6): e0157640.
 95. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, Castelletti S, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Baig S, Mehta A, Hughes D, Moon JC. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *JACC* 2016; 68: 1705-11.
 96. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, Schneider A, Störk S, Bijmens B, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002839.
 97. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawnay A, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Elliott PM. 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; 111: 111-117.
 98. Torralba-Cabeza M. A., Olivera S, Hughes D. A, Pastores G. M, Mateo R. N, Pérez-Calvo JI. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 104: 301-307.
 99. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens* 2006; 19: 782-787.
 100. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 12-154.
 101. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1547-57.
 102. Linthorst GE, Germain DP, Hollak CE, Hughes D, Rolfs A, Wanner C, et al. European Medicines Agency Expert opinion contemporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT). *Mol Genet Metab* 2011; 102(1): 99-102.
 103. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52:353-358.
 104. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 125.
 105. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 3: 21-27.
 106. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al: Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61: 249-255.
 107. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, Soares C, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1279-1282.
 108. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375: 545-555.
 109. Warnock DG, Bichet DG, Holida M, Goker-Alpan O, Nicholls K, Thomas M, et al. Oral migalastat HCl leads to greater systemic exposure and tissue levels of active α -galactosidase A in Fabry patients when co-administered with infused agalsidase. *PLoS ONE* 2015; 10: e0134341.
 110. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2016; 0: 1-9.
 111. Lenders M, et al. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol* 2016; 27: 256-264.
 112. Sanchez-Fernandez EM, Garcia Fernandez JM, Mellet CO. Glycomimetic-based pharmacological chaperones for lysosomal storage disorders: lessons from Gaucher, GM1-gangliosidosis and Fabry diseases. *Chem Commun* 2016; 52: 5497-5515.
 113. Consensus for the study and treatment of Fabry disease. GETER Foundation. *Med Clin* 2011; 137(4): 178-83.
 114. Varas CM, Gómez G, Morales MT, Molt FC, Cabello JFA, Alcántara AP, et al. Guía Clínica: Consenso para Chile en Enfermedad de Fabry. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2012; 50(3): 191-201.