

Nefropatía por Enfermedad de Fabry

JOSÉ HERRERO CALVO

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF), también conocida como angiokeratoma corporis diffusum universale es una enfermedad de depósito hereditaria, causada por el déficit del enzima lisosomal α -galactosidasa A (α -GAL A), que ocasiona el acúmulo progresivo de glucoesfingolípidos en los lisosomas y otros compartimentos celulares. Se transmite ligada al cromosoma X y hasta la actualidad han sido descritas más de 800 mutaciones (Human Gene Mutation Database del Institute of Medical Genetics, Cardiff. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

En los varones hemocigotos la forma clásica de la enfermedad aparece habitualmente cuando el déficit enzimático es severo, con manifestaciones clínicas desde la infancia, que incluyen acroparestesias, episodios de dolor neuropático agudo en manos y pies, angioqueratomas, hipo o anhidrosis, intolerancia al calor, al frío y al ejercicio, opacidades corneales, acúfenos, pérdida auditiva y síntomas gastrointestinales [1] [2] [3][4] [5]. Hacia la tercera década de la vida suele ser patente la afectación de otros órganos, principalmente corazón, sistema nervioso central y riñón [1] [2] [3]. La afectación cardíaca incluye trastornos de la conducción, arritmias, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción valvular, angor, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca [6]. Las complicaciones cerebrovasculares abarcan un gran abanico de eventos isquémicos, aunque también pueden aparecer accidentes hemorrágicos. La proteinuria y la insuficiencia renal progresiva son las características dominantes de la afectación renal. En las mujeres heterocigotas, clásicamente consideradas simplemente como “portadoras”, la inactivación al azar de uno de los cromosomas X, hace que tengan grados variables de déficit enzimático que oscila entre valores normales y la ausencia de actividad. Clínicamente pueden experimentar una constelación de síntomas similar a los varones, incluida la forma clásica, aunque en general con una severidad menor, de presentación más tardía y de progresión más lenta [1] [2] [7] [8] [9] [10] [11].

En las formas clásicas suele haber un retraso de varios años desde la presentación de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad. Se ha estimado que en los hombres la edad media del inicio de los síntomas es a los 9 años y el diagnóstico a los 24, mientras que en las mujeres es a los 13 y 31 respectivamente [8]. Por otro lado, existen un número importante de sujetos que tienen formas de presentación denominadas “atípicas”, con clínica de afectación de sólo uno o dos órganos (sobre todo corazón y riñón) y de aparición en edades avanzadas [12] [13] [14]. Lo habitual de las presentaciones tardías es que tengan déficits enzimáticos parciales, no obstante, se sabe que la EF se manifiesta con una gran cantidad de espectros fenotípicos incluso dentro de una misma familia [15].

En los últimos años se ha constatado que la prevalencia de la EF es muy superior a la que clásicamente se asumía [13] [14], lo que hace sospechar que un importante número de pacientes no son diagnosticados. El diagnóstico precoz y la aplicación temprana de un tratamiento de sustitución enzimático (TSE) o mediante chaperonas son claves para prevenir el daño orgánico y mejorar la supervivencia [16], lo que hace necesario la implantación de programas establecidos de despistaje de la enfermedad.

MECANISMOS PATOGENICOS DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

En la EF se asume que el insulto inicial se produce por los depósitos de glucoesfingolípidos, principalmente lobotriaosilceramida (Gb3), lyso-globotriaosilceramida (lyso-Gb3) un metabolito de la Gb3 (Gb3 deacilada) y galabiosilceramida, los cuales aparecen ya antes del nacimiento [17]. Es de carácter multisistémico y progresivo, de tal manera que los depósitos van seguidos de daño funcional y estructural de los órganos y tejidos que se puede desarrollar en años o décadas. Aunque se considera que el depósito de glucoesfingolípidos es el desencadenante de las lesiones, se sospecha la existencia de otros mecanismos, dada la enigmática relación entre acumulación de Gb3 y Lyso-Gb3, la actividad enzimática residual y las manifestaciones clínicas [18]. Ha sido descrito que no existe correlación entre la magnitud de los depósitos tisulares de Gb3 y la severidad clínica, ni entre los niveles plasmáticos de Gb3 con la clínica o con la respuesta al tratamiento [11]. En el trabajo de Rombach et al. se comprobó que en el espacio extracelular Gb3 circula unido a lipoproteínas y su concentración en los pacientes con EF varones es de sólo 2-4 veces los valores normales, mientras que lyso-Gb3 es más hidrosoluble y circula a concentraciones de 200 a 500 veces los valores normales [19]. En este trabajo se analizó la relación entre los niveles plasmáticos de lyso-Gb3 y la afectación clínica en un grupo de 92 pacientes (69 adultos y 23 pacientes pediátricos) con la forma clásica de la enfermedad. Todos los varones (n=37) tenían aumentados tanto Gb3 como lyso-Gb3, mientras que en la mujeres el 96 % tenían aumentada lyso-Gb3 con Gb-3 en el rango de la normalidad. Había correlación entre los niveles plasmáticos de lyso-Gb3 y lesiones en la sustancia blanca cerebral en varones e HVI en mujeres, pero no con la pérdida auditiva, microalbuminuria, proteinuria, descenso del FG o angioqueratomas, tanto en hombres como en mujeres. En los varones tampoco había correlación entre los niveles de lyso-Gb3 y el grado de severidad global de la enfermedad, mientras que en las mujeres esta correlación si era significativa [19]. Se ha especulado que la interacción de los glucoesfingolípidos con canales de transporte, principalmente localizados en el retículo endoplásmico, y la activación de vías de inflamación forman parte de los mecanismos que causan disfunción celular [20] [21] [22].

La afectación vascular es una de las características dominantes de esta entidad. Estudios clínicos y experimentales han constatado el estado protrombótico de la enfermedad, el cual, se ha puesto en relación con la disfunción endotelial [23]. Se ha visto que los pacientes con EF tienen niveles elevados de reactive oxygen species (ROS) [24], y que el exceso de Gb3 libera directamente ROS y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en cultivos de células endoteliales de manera dosis dependiente [23]. También se ha observado una reducción de la actividad de óxido nítrico (NO) endotelial y niveles elevados de ortotirosina y nitrotirosina en células endoteliales de ratones knock out para α -galactosidasa [25]. El desbalance entre la disregulación en la producción de NO y el exceso de ROS podría explicar la disfunción endotelial y la actividad procoagulante de estos pacientes.

Además de la disfunción endotelial, en la EF aparece un engrosamiento de la íntima y media de la capa muscular de la pared arterial, que se produce a expensas del aumento de la celularidad, lo que indica que la proliferación celular es un mecanismo adicional en la patogenia de la afectación vascular que aparece en los individuos afectados [26]. De hecho, para algunos autores, la hiperplasia de la íntima-media predeciría a la disfunción endotelial en la cascada de acontecimientos que llevan a la vasculopatía [27].

Barbey y cols. describieron que el plasma de pacientes sintomáticos con EF estimulaba la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular y de los cardiomiocitos en cultivo, lo que sugería la existencia de un factor circulante que podría participar en el desarrollo de la HVI y del engrosamiento de la íntima-media arterial que presentaban esos pacientes [28]. Posteriormente Aerts y cols. describieron que la Lyso-Gb3, estimula directamente la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular, y no de los fibroblastos, lo que indica que se trata de una molécula bioactiva que forma parte de los mecanismos que llevan al engrosamiento de la

íntima-media de la pared arterial y de la HVI [29]. La acción biológica de lyso-Gb3 en la patogenia de la lesión tisular ha sido puesta también de manifiesto mediante cultivo de podocitos humanos, en el que se ha comprobado que de manera dosis y tiempo dependiente aumenta la expresión de Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), de proteínas de la matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo IV) y de CD74 [30]. En la nefropatía de la EF además del TGF- β 1, están elevados el Vascular endothelial growth factor (VEGF), el Fibroblast growth factor-2 (FGF-2)—entre otros—, señales Notch-1 y vías apoptóticas y autofágicas [31] [33] [33] [34]. Específicamente, lyso-Gb3 a las concentraciones plasmáticas encontradas en los pacientes con EF induce TGF- β 1 autocrina y señales Notch-1 en los podocitos, de manera similar a la respuesta podocitaria a las concentraciones elevadas de glucosa [30] [32]. En este sentido recientemente se ha descrito que en la EF aumentan la podocituria y la excreción urinaria de CD80 de manera precoz, incluso en pacientes con función renal normal, por lo que se ha sugerido que la podocituria y la expresión CD80 pueden ser empleados como marcadores tanto de la afectación en estadios iniciales como en el seguimiento [35]. Por otra parte se ha comprobado que el tratamiento de sustitución enzimática es capaz de modificar la podocituria [36] [37], así como la respuesta inflamatoria y pro-oxidante presentes en la EF [38].

CARACTERÍSTICAS DE LA NEFROPATIA POR ENFERMEDAD DE FABRY

En la EF se producen depósitos renales de glucoesfingolípidos en los podocitos, mesangio, endotelio del capilar glomerular, epitelio tubular, células endoteliales y de la capa muscular de arterias y arteriolas, y en las células intersticiales [39]. Estos depósitos pueden comenzar a aparecer ya en la etapa fetal [17]. De manera progresiva se produce esclerosis glomerular, lesiones vasculares y fibrosis intersticial [39].

Los datos iniciales de afectación renal son isostenuria, signos de disfunción tubular y microalbuminuria. Posteriormente aparece proteinuria y descenso del FG, a menudo acompañadas de hipertensión arterial (HTA). Ha sido descrito que hasta el 20 % de los casos pueden desarrollar proteinuria >3 g/24 horas [40]. En la serie del Fabry Registry la prevalencia de proteinuria en rango nefrótico era menor (7,3 % de los varones y el 3,6 % de las mujeres); es importante reseñar que el 11% de los varones y el 28 % de las mujeres con $FG < 60$ ml/min/1.73 m² tenían una excreción renal de proteínas 130/80 mmHg oscilaba entre el 43 % en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grado 1 y el 77 % en los grados 4 y 5 [41]. En el sedimento son característicos los cuerpos ovales grasos y las gotas lipídicas [40].

Un número significativo de mujeres heterocigotas pueden presentar afectación renal [1] [2] [7] [8] [9] [10] [41] [42], aunque en general el comienzo es más tardío y la progresión más lenta que en los varones. De las mujeres incluidas en el Fabry Outcome Survey (FOS) el 35 % tenían proteinuria, el 13 % ERC grado 3, y el 1,2 % ERC grado 5 con necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS), mientras que en los hombres el 44 % tenían proteinuria y el 17 % ERC en fase terminal [2] [10]. En el Fabry Registry, el 11 % de las mujeres frente al 17 % de los varones tenían signos de afectación renal en el momento del diagnóstico, aunque el comienzo fue anterior en estos últimos (edad media de 23 años en varones y 31 en las mujeres) [1] [8]. En otro análisis el 14 % de los varones (186 de 1359) y el 2 % de las mujeres (27 de 1353) recibieron TRS que se inició con una mediana de edad de 38 años tanto en hombres como en mujeres [41].

No se conoce bien la velocidad de progresión de la nefropatía desde que aparecen los primeros signos de afectación renal. En la forma

clásica lo más frecuente es llegar a estadios terminales entre la cuarta y la quinta década de la vida [7] [40] [41], mientras que en las formas incompletas puede ocurrir en edades avanzadas. En un estudio retrospectivo que incluía 145 pacientes se observó que con un FG estimado (FGe) >60 ml/min/1.73 m² la tasa de progresión era de -3 ml/min/1.73 m² /año en los varones y $-0,9$ ml/min/1.73 m²/año en las mujeres y con FGe de 1 g/ 24 horas [7] [42] y la HTA [7] son factores de riesgo independientes en la progresión de la ERC.

EPIDEMIOLOGIA Y DIAGNÓSTICO

La constatación de la existencia de formas incompletas de presentación tardía ha llevado en la última década a la realización de numerosos estudios de despistaje, tanto en recién nacidos como en grupos de riesgo. Mientras que las estimaciones de la incidencia de la forma clásica en la población general indicaban una proporción de 1 por cada 40.000-60.000 varones nacidos vivos (aproximadamente 0.002 %) [3], un estudio Italiano sobre 37.104 varones neonatos consecutivos, mostró que 12 (0,03 %) tenían la EF [43]. No hay ningún estudio poblacional en niñas recién nacidas. Por otro lado, se ha visto que la EF estaba presente en el 0,9-3,9 % de los varones y en el 1.1-11.8 % de las mujeres con HVI [14] [44], y en el 0,4-4.9 % de los varones y en el 1.8-2.4 % de las mujeres con accidentes cerebrovasculares agudos de etiología desconocida [14].

Hasta hace unos años la estimación de la prevalencia de la EF en los pacientes con afectación renal se basaba principalmente en los registros oficiales de los pacientes sometidos a TRS. Mientras que los registros europeo y americano mostraban una prevalencia del 0,018 % y 0,016 % respectivamente (un 12 % en ambos registros eran mujeres) [45] [46], estudios dirigidos en pacientes sometidos a diálisis han demostrado cifras que oscilan entre el 0,20 % y el 1,2 % en varones (media 0,33 %) y entre el 0% y el 0,33 % en mujeres (media 0,10 %) [14]. El último estudio multicéntrico Español arrojó una prevalencia de 4/2.239 varones (0,18 %) y en 7/1.411 mujeres (0,49 %) [47]. Posteriormente, han sido publicados 2 estudios, uno realizado en Japón con 2/5.408 varones afectados (0,04 %) y 0/3.139 mujeres [48] y otro estudio en Turkia con 5/847 varones (0,6 %) y 0/680 mujeres [49]. En pacientes con trasplante renal la prevalencia en varones es del 0-0,38 % (media 0,24 %) [14]. Para resumir, según los datos obtenidos de todas las publicaciones realizadas hasta la fecha [14] [47] [48] [49] sobre un total de 23.586 pacientes, hombres y mujeres en diálisis y trasplante renal, la prevalencia de la EF en esta población es del 0,3% en varones y 0,1 % en mujeres.

Los estudios transversales de detección de pacientes con EF en diálisis y trasplante renal detectan nuevos casos y permiten el estudio de las familias de los nuevos casos, sin embargo en la práctica, estos estudios son insuficientes porque quedan sin diagnosticar los pacientes con EF en tratamiento renal sustitutivo que no han sido estudiados en los cortes transversales. En este sentido, parece claro que son necesarios estudios prospectivos con el objetivo de establecer de rutina el screening en la EF en los pacientes con ERC. Actualmente hay 2 estudios epidemiológicos en marcha en España, uno transversal en pacientes dializados y trasplantados renales, de ámbito nacional cuyo promotor es la propia Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) [50] y otro de ámbito en la Comunidad de Madrid, promovido por la Sociedad Madrileña de Nefrología (SOMANE), prospectivo a 5 años de pacientes incidentes en hemodiálisis.

Hay que tener en consideración que los métodos de despistaje empleados difieren de unos estudios a otros. En algunos se empleó la determinación de la actividad de la α -Gal A en leucocitos (que es el método de referencia) y/o plasma, mientras que en otros se midió la actividad enzimática por fluorescencia en sangre seca sobre un filtro de papel. Este último método se ha ido perfeccionando con el tiempo. En los primeros años el principal problema de la gota seca era la existencia de falsos negativos especialmente en mujeres [14]. Sin embargo, las últimas generaciones de los kits han mejorado mucho la sensibilidad en las mujeres, dado que además de la actividad

enzimática permite medir Lyso Gb3, y lo que es más importante, hacer el estudio genético en la misma muestra de sangre (gota seca) [\[51\]](#).

La importancia del diagnóstico precoz radica en la posibilidad de la aplicación de un tratamiento específico, que puede evitar o retrasar la progresión de la nefropatía y prevenir la aparición de complicaciones extrarrenales, además de permitir la realización del estudio familiar. En la forma clásica, el complejo sintomático multisistémico puede alertar en la infancia, aunque con frecuencia el diagnóstico se hace más de 15 años después del comienzo de primer síntoma. Las formas incompletas que llegan a Cardiología [\[52\]](#) y Nefrología son más difíciles de detectar si no existen programas establecidos [\[13\]](#) [\[14\]](#) [\[47\]](#) [\[48\]](#) [\[49\]](#) [\[50\]](#) [\[53\]](#).

Según las últimas recomendaciones [\[54\]](#) el mejor método de screening en varones es la medición de la actividad enzimática, seguida de la confirmación genética en los que se comprueba una baja actividad. En el método de la gota seca la actividad enzimática por debajo de 160 pmol/spot* 20h (rango normal de referencia: 160-2000 pmol/spot* 20h). Si embargo en mujeres se recomienda el análisis de la mutación como primer método de screening.

Como se ha comentado, la monitorización de los niveles séricos de Gb3 tiene escaso valor para el seguimiento del curso clínico de los pacientes [\[11\]](#). La cuantificación de la Gb3 urinaria podría ser un biomarcador más preciso, dado que sus valores aumentan tanto en los hombres como en las mujeres afectas, sin embargo, tampoco se ha encontrado que tenga correlación con las manifestaciones clínicas, ni con la respuesta al tratamiento [\[11\]](#) [\[16\]](#). Diversos estudios han puesto de manifiesto la mayor utilidad de la determinación de Lyso-Gb3 en sangre [\[19\]](#) [\[55\]](#) [\[56\]](#) y orina [\[57\]](#) como biomarcador de la enfermedad.

La biopsia renal es útil para confirmar el diagnóstico de nefropatía por EF para establecer el grado de severidad, especialmente el porcentaje de esclerosis glomerular, para excluir lesiones glomerulares por otras causas y para evaluar el grado de afectación renal por otras enfermedades concomitantes como la diabetes o la hipertensión [\[54\]](#). Por otro lado, ha sido referido que hasta un 10 % de los pacientes con EF tienen asociadas lesiones glomerulares por otras causas [\[58\]](#) [\[59\]](#) [\[60\]](#) [\[61\]](#).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la nefropatía por la EF se asienta en dos pilares básicos: 1) El TSE o el empleo de chaperonas y 2) Las medidas generales contra la progresión de la ERC, entre las que figuran de manera destacada la terapia reductora de la proteinuria y el control óptimo de la TA .

Tratamiento de sustitución enzimático

Desde el año 2001 se dispone de dos enzimas humanas recombinantes, agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corp) producida a partir de células de ovario de hamster chino, aprobada en Europa y USA y agalsidasa alfa producida a partir de fibroblastos humanos (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies, Inc) aprobada en Europa pero no en USA. Desde su comercialización agalsidasa alfa se prescribe a dosis de 0,2 mg/kg cada 14 días en infusión continua de aproximadamente 40 minutos y agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg cada 14 días en infusión de al menos 120 minutos. El precio de ambas formulaciones administradas según ficha técnica es similar, con un coste por paciente/año en torno a 210.000 € para un individuo de 70 Kg.

A continuación se describen los principales trabajos publicados a cerca del TSE con ambas enzimas.

Agalsidasa beta

En 2001 fue publicado un estudio prospectivo, controlado y randomizado en fase III, con agalsidasa beta [62], que incluyó 58 pacientes, 29 tratados con dosis estándar (1 mg/kg/14 días) durante 20 semanas, y del que se realizaron estudios de extensión a los 11 [63], 36 [64] y 54 meses [65]. El tratamiento se asoció a una marcada reducción de los depósitos de Gb3 en riñón, piel y corazón [62]. A nivel renal los depósitos llegaron a un valor cercano a cero en las células endoteliales, mesangiales e intersticiales corticales en el primer año de tratamiento [63], lo que se mantenía en los controles posteriores [64] [65]. Sin embargo, en los podocitos los depósitos de Gb3 no se aclararon en los primeros 12 meses, aunque se redujeron en 4 de los 6 pacientes (67 %) de los que se disponía el dato a los 54 meses de tratamiento. Durante este periodo no hubo variaciones significativas de la media del FGe, aunque 6 de los 58 pacientes (10%) experimentaron deterioro de la función renal. La proteinuria no se modificó a lo largo del seguimiento a pesar de la desaparición de los depósitos de Gb3 en la mayoría de las células renales, salvo en los podocitos, lo que hace pensar que la lesión podocitaria es la causa del mantenimiento de lo misma. Los principales factores de resistencia al tratamiento fueron la proteinuria >1 g/24 h y un porcentaje de esclerosis glomerular > 50 % en situación basal.

En pacientes con insuficiencia renal crónica establecida han sido evaluados los efectos renales, cardíacos y cerebrovasculares del TSE con agalsidasa beta, en un ensayo prospectivo, randomizado y controlado, en el que 51 pacientes fueron tratados y 31 recibieron placebo, con un FGe medio de 53 y 52.4 ml/min/1.73 m² respectivamente, y una mediana de seguimiento de 18,5 meses [66]. La proteinuria media no fue distinta de manera significativa entre ambos grupos al final del periodo de estudio. Sin embargo, el grupo de pacientes tratados presentó una reducción del riesgo de aparición de eventos renales (definidos como aumento de la creatinina mayor del 33 %, diálisis o trasplante), cardíacos y/o cerebrovasculares respecto al control. Estos efectos beneficiosos fueron más evidentes en aquellos pacientes con proteinuria < 1 g/24 h y FGe > 55 ml/min/1.73 m². Según datos del Fabry Registry el principal factor de progresión de la ERC en los pacientes tratados con agalsidasa es la presencia de un cociente proteína/creatinina en orina mayor de 1 g/g al inicio el tratamiento [67].

La importancia de la precocidad del inicio del TSE, no sólo en cuanto a la evolución de la función renal, sino también en la prevención de complicaciones extrarrenales, fue puesta de manifiesto en un estudio prospectivo que incluía 23 pacientes tratados con agalsidasa beta 1 mg/kg/ 14 días [68]. Se observó que en los pacientes con FG > 90 ml/min/1.73 m² la función renal permaneció estable, y no presentaron eventos cardíacos ni cerebrovasculares, a diferencia del grupo que tenía un FG menor.

Agalsidasa alfa

En el estudio fase III con agalsidasa alfa se incluyeron 26 pacientes, 14 tratados a dosis 0,2 mg/kg/14 días durante 24 semanas [69], que se continuó en un estudio de extensión hasta los 54 meses [70]. Desde el punto de vista histológico se produjo un descenso de los depósitos de Gb3 en las células endoteliales capilares, pero no hubo una reducción significativa del contenido total de Gb3 en el tejido renal. El TSE no modificó la proteinuria, y la media del FGe descendió significativamente al final del periodo de estudio (FGe basal 88.4 ml/min/1.73 m² frente a 75.1 ml/min/1.73 m²) [70]. Este descenso se produjo fundamentalmente a expensas de la pérdida de función renal en todos los pacientes que basalmente tenían ERC grado 3, y algunos con grado 2.

Posteriormente ha sido publicado un trabajo que analiza la proteinuria y la evolución de la función renal en 108 varones adultos con EF, mediante el análisis conjunto de tres subestudios prospectivos, randomizados y controlados aunque los tres de duración y diseño

distinto [71]. Excluidos los pacientes con hiperfiltración glomerular (FGe >135 ml/min/1.73 m²), la media de FGe en el grupo tratado y control fue de 84.5±25 y 85.9±29 ml/min/1.73 m² respectivamente. Se observó que la pérdida de FGe en los tratados (n=85) fue de -2.9 ml/min/1.73 m² frente a -7.0 ml/min/1.73 m² en el grupo placebo. El TSE tampoco modificó la proteinuria y un valor de la misma superior a 1 g/24 horas era un factor pronóstico de progresión.

En un estudio observacional del FOS con 181 pacientes adultos (126 varones) tratados con agalsidasa alfa durante 5 años se analizó la evolución del FGe en un subgrupo de 150 [72]. En los varones, la pérdida media de FGe anual fue de -2.17 ml/min/1.73 m² en estadio 2 de la ERC y -3.0 ml/min/1.73 m² en el estadio 3, mientras que en las mujeres era de -0.85 y -1.01 ml/min/1.73 m² respectivamente. En los pacientes con estadio 1 y FGe < 130 ml/min la pérdida anual fue de -2.83 ml/min/1.73 m² en varones y -0.87 ml/min/1.73 m² en las mujeres, y en aquellos con FG >130 ml/min fue de -7.09 ml/min/1.73 m². Señalar que en este estudio no se incluyeron los pacientes que habían precisado TRS durante el periodo de seguimiento, y no se evaluó la proteinuria. Otros estudios observacionales ponen de manifiesto que el TSE puede estabilizar la función renal en pacientes con ERC grado 2, pero no evita la progresión cuando existe ERC de grado 3 o inferior [73] [74].

Comparación entre agalsidasas, dosis y frecuencia de administración.

En un estudio in vitro que comparaba los efectos de agalsidasa alfa y agalsidasa beta en cultivo de fibroblastos humanos con EF y en células de ratones con ausencia de actividad α -GAL A, se observó que, a la misma dosis, la actividad enzimática específica de agalsidasa beta era mayor que agalsidasa alfa (3.24 mmol h⁻¹ mg proteína⁻¹ frente a 1.70 mmol h⁻¹ mg proteína⁻¹) [75]. Esta diferencia se atribuyó a que agalsidasa beta tiene 3 veces más manosa-6-fosfato que agalsidasa alfa, y la manosa-6-fosfato forma parte del mecanismo de entrada del enzima en las células y lisosomas repletos de Gb3 en la enfermedad de Fabry. Estos datos coinciden con los de un estudio reciente en que se comprueba que a las dosis recomendadas en el prospecto por los distintos laboratorios, la actividad enzimática intracelular es proporcionalmente muy superior con agalsidasa beta que con agalsidasa alfa, de tal manera que la actividad determinada mediante el área bajo la curva de agalsidasa beta era de 3.709 nmol/h/mg (2.517-4.900), frente a agalsidasa alfa que era de 396 nmol/h/mg (299-493) [76]. En aparente contradicción con estos hallazgos está la observación que, a igual dosificación, ambas agalsidasas reducían de manera similar los depósitos de Gb3 en un cultivo de fibroblastos de piel de pacientes con EF [77].

Vedder y cols. publicaron un estudio clínico comparativo cuyos resultados apoyan la similitud entre ambas formulaciones [47]. De manera prospectiva y randomizada se administró agalsidasa alfa (18 pacientes) o agalsidasa beta (16 pacientes) a la misma dosis (0,2 mg/kg cada 14 días) con un seguimiento de 24 meses. No se observaron diferencias entre ambos tratamientos en ninguno de los parámetros estudiados: HVI (variable principal), proteinuria, FGe, dolor neuropático y descenso de la Gb3 plasmática y urinaria [78].

En otro trabajo se analizaron los valores plasmáticos de lyso-Gb3 con tres pautas de TSE: agalsidasa alfa 0,2 mg/kg, agalsidasa beta 0,2 mg/kg, y agalsidasa beta 1 mg/kg todas en administración cada 2 semanas [79]. Con las 3 pautas se observó un descenso de lyso-Gb3 a los tres meses, cuyos valores se mantenían hasta el mes 12, si bien, el descenso fue significativamente mayor con agalsidasa beta 1 mg/kg. Esto indica, por un lado, que ambas agalsidasas tienen una eficacia similar, y por otro, que la eficacia es mayor con la dosis de 1 mg/kg.

El efecto dependiente de la dosis se ve apoyado por otro trabajo en el que la reducción de la dosis de agalsidasa beta de 1 mg/kg/14 días durante 6 meses a 0,3 mg/kg/14 días hasta completar 18 meses, mantenía el aclaramiento de Gb3 tisular en algunos pacientes (70

%) mientras que en el resto el aclaramiento era menor [80]. En otro estudio clínico el efecto de la dosis/frecuencia de administración fue analizado en 11 varones con la forma clásica de la enfermedad de Fabry, que presentaron una mejoría en la progresión de la insuficiencia renal al pasar del tratamiento con agalsidasa 0,2 mg/kg cada 2 semanas a 0,2 mg/kg/semanal (de -8.0 a -3.3 ml/min/1.73 m² por año, p<0,01) [81].

Como consecuencia del desabastecimiento de agalsidasa beta entre los años 2009 y 2012 se produjo un cambio de dosis de esa enzima en muchos pacientes. En este contexto, se realizaron 2 estudios observacionales en Alemania a 1 y 2 años de seguimiento, en los que se observó un empeoramiento de la función renal y de la proteinuria de los pacientes que pasaron de la pauta habitual de agalsidasa beta 1 mg/kg/14 días a dosis de agalsidasa beta de 0,3-0,5 mg/kg/14 días o cambiaron a agalsidasa alfa 0,2 mg/kg/14 días, mientras que estos cambios no se produjeron de manera significativa en los pacientes que mantuvieron su dosis inicial habitual [81] [82]. Por tanto, parece claro que una reducción de la dosis conlleva una menor actividad enzimática intracelular [84], lo que dificulta la eliminación de los depósitos tisulares de glucoesfingolípidos especialmente en los podocitos [85]. Datos recientes del Fabry Registry apoyan los beneficios de la dosis de 1 mg/kg/14 días sobre los eventos clínicos graves [86].

Respuesta inmune a la terapia enzimática y efectos secundarios

Es frecuente el desarrollo de anticuerpos frente agalsidasa. En los estudios en fase 3 y su extensión [65] [70], un 90 % de los pacientes tratados con agalsidasa beta desarrollaron anticuerpos IgG [38], frente al 56 % con agalsidasa alfa [70]. Con el paso del tiempo se produjo un descenso en la titulación de anticuerpos con las dos formulaciones, que llegaron a ser indetectables en algunos pacientes.

De los tres trabajos publicados que comparan la tasa de anticuerpos IgG frente a las dos enzimas a dosis equivalentes (0,2 mg/kg/14 días), en uno no había diferencias [78] mientras que en los otros dos la seroconversión era mayor con agalsidasa beta [79] [87]. La respuesta inmune se produce fundamentalmente en los varones [79] [87] [88] lo cual no es sorprendente, dado que en estos, a diferencia de las mujeres, la actividad enzimática con frecuencia es nula, y por tanto, en la mayoría de los casos la proteína es desconocida para el sistema inmune lo que favorece su respuesta.

Un dato de gran importancia es conocer que influencia tiene la aparición de anticuerpos anti agalsidasa sobre los depósitos tisulares y su repercusión clínica a largo plazo. Ha sido descrito que los anticuerpos IgG inhiben la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos humanos y de células de ratones con EF [89], influyen negativamente en el aclaramiento de Gb3 de la células endoteliales cutáneas [89], reducen la eliminación urinaria de Gb3 [78] [87], y frenan la reducción de lyso-Gb3 plasmática [79]. Estos efectos negativos pueden ser compensados con el incremento de la dosis [79] [87]. Así, la administración de 1 mg/kg/14 días de agalsidasa beta produjo mayor reducción de los niveles plasmáticos de lyso-Gb3 que 0,2 mg/kg/14 días de agalsidasa alfa a pesar de tasas mayores de seroconversión con agalsidasa beta [81]. En el estudio de Vedder y cols. [87] el tratamiento con agalsidasa alfa y agalsidasa beta con pauta de 0,2 mg/kg/14 días durante 12 meses no redujo la HVI de los pacientes con o sin seroconversión, mientras que la dosis de agalsidasa beta 1 mg/kg/14 días redujo significativamente la HVI tanto en los pacientes con anticuerpos como sin ellos.

La mayoría de los pacientes en tratamiento con agalsidasa beta y un 56 % con agalsidasa alfa, presentó al menos un acontecimiento adverso durante todo el periodo de seguimiento [65] [70]. Estos efectos fueron en su mayoría leves, relacionados con la infusión y disminuían con el tiempo. Las reacciones a la agalsidasa alfa y agalsidasa beta son fácilmente controlables mediante la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o dosis bajas de esteroides, así como con la reducción de la tasa de infusión.

Empleo de chaperonas

Recientemente se ha conocido que migalastat, una chaperona que se administra por vía oral, es eficaz en el abordaje terapéutico de la enfermedad de Fabry. Las chaperonas farmacológicas son pequeñas moléculas que ayudan a mejorar el plegamiento de las moléculas proteicas en general, de tal manera que al pegarse a la proteína cambia su conformación y hace que sea más eficaz. Esto es, las chaperonas actúan sobre una proteína, en este caso la α -GAL A, que en la EF además de estar en menor cantidad presenta una conformación anómala [76]. En un ensayo clínico fase III publicado en agosto de 2016 que compara migalastat con placebo, se comprueba que migalastat mejora la HVI y los síntomas gastrointestinales, si embargo, aunque reduce los depósitos renales de glucoesfingolípidos, la pendiente de descenso del FG no se modifica de manera significativa [91]. En diciembre de 2016 se publica el estudio ATTRACT, que compara migalastat con TSE, en un estudio randomizado de pacientes que previamente estaban en tratamiento con agalsidasa alfa a dosis 0.2 mg/kg/día o agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg/día. Tras 18 meses de seguimiento no hubo diferencias en la evolución de la función renal en ninguno de los dos grupos, mientras que la HVI se redujo en el grupo tratado con migalastat y no se modificó en el grupo que continuó con el TSE [92].

Un aspecto importante es que no todos los pacientes con EF son candidatos a recibir chaperonas, dado que es necesario que haya proteína, es decir, hace falta que los pacientes tengan al menos codificada una proteína, y esto va en relación con el tipo de mutación. Por tanto, son candidatos aquellos pacientes con unas determinadas mutaciones, las conocidas como "mutaciones susceptibles". Estas son aquellas mutaciones missense -codifican de manera errónea, pero finalmente codifican una proteína- frente a las nonsense -caracterizadas por no codificar proteína-. Así, en las mutaciones susceptibles la chaperona puede funcionar porque hay enzima aunque ésta sea anómala. Se calcula que en torno a un 30-40% de los pacientes con EF tienen 'mutaciones susceptibles' y por tanto son candidatos a tratamiento con migalastat.

En cuanto a efectos secundarios derivados del uso de migalastat, los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que apenas hay efectos secundarios distintos de los del grupo placebo [91] [92]. Migalastat, que únicamente está indicado para tratar la EF, está ya aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y también en España pendiente de comercialización.

Cuando iniciar el tratamiento

Varias razones avalan la necesidad del inicio precoz del TSE, como son: 1) la proteinuria no se reduce con el TSE [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [71], la proteinuria >1g/24 h es un factor pronóstico independiente de progresión de la ERC [65] [66] [67] [71], 3) La disminución del FG es un factor pronóstico desde estadios iniciales (ERC grado 2) y el TSE puede retrasar pero no detener la progresión de la ERC si el porcentaje de esclerosis glomerular es mayor del 50 % [64] [65] [67], 4) En la EF la presencia de ERC es un factor pronóstico de la aparición de eventos cardíaco y cerebrovasculares [41], y en los pacientes con nefropatía, el TSE reduce el riesgo cardiovascular [66] [68]. 5) Algunas observaciones de casos aislados indican que en niños, el TSE disminuye, e incluso revierte la microalbuminuria [93] lo que es un dato más a favor de la necesidad de un inicio precoz.

Según las nuevas recomendaciones [94]:

1.- En varones afectados con la forma clásica se recomienda iniciar TSE tan pronto como aparezcan signos clínicos de afectación renal, cardíaca o cerebral. El TSE puede ser considerado en pacientes ≥ 16 años en ausencia de signos o síntomas de afectación orgánica. Las

mujeres tanto con formas clásicas como no clásicas y los varones con formas no clásicas deben ser tratados tan pronto como aparezcan signos clínicos de afectación renal, cardíaca o cerebral.

2.- Se alcanzó el consenso que el TSE no debe ser mantenido en los pacientes con insuficiencia renal severa (GFR_e < 45 ml/min/1.73 m²) o en diálisis o con deterioro cognitivo, siempre en base a una consideración individual.

La retirada del TSE puede de ser considerada en los pacientes con EF en fase muy avanzada o con otras comorbilidades que condicionen una expectativa de vida inferior a 1 año. La retirada de TSE debe ser considerada también en aquellos pacientes con deterioro cognitivo de cualquier causa o pérdida de la respuesta en 1 año cuando la única indicación para el TSE es el dolor neuropático. También en pacientes con afectación renal en fase avanzada sin opción al trasplante renal en combinación con pacientes con afectación cardíaca severa (NYHA class IV). De la misma manera el TSE debe ser interrumpido en pacientes no adherentes al tratamiento o que no acuden regularmente a las visitas médicas.

El grupo de expertos señala que estas recomendaciones pueden ser usadas como referencia para el inicio o suspensión del TSE, aunque la decisión final debe ser tomada en base a datos individuales. También señalan que son necesarios estudios colaborativos futuros para optimizar estas recomendaciones.

Por otro lado, se recomienda que en la EF con afectación renal se establezcan las medidas generales aplicables a cualquier nefropatía proteinúrica, como son la dieta, el control de la HTA y de la hiperlipidemia, y la terapia reductora de la proteinuria con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y /o bloqueantes del receptor de la angiotensina II (ARA II) [54] [95] [96] [97]. Existe el acuerdo general que un tratamiento óptimo debe conseguir un valor de proteinuria

La nefropatía por la EF no recurre en el trasplante renal, y la supervivencia del injerto a 5 años es similar a la del resto de los pacientes, sin embargo, la supervivencia del enfermo es significativamente menor en loa pacientes con EF, fundamentalmente debido a complicaciones cardiovasculares [99]. En estos pacientes, el TSE se administrará para el alivio de algunos síntomas, como por ejemplo el dolor neuropático, sin embargo, no está claramente establecido el beneficio del mismo en la reducción de la morbi-mortalidad cardio y cerebrovascular [99]. Algunos estudios muestran que se produce estabilización o descenso en la progresión de la HVI, tanto en pacientes dializados como trasplantados [101] [102], sin embargo, el escaso número de casos y la falta de un grupo control limitan la relevancia de estos resultados [100]. En cualquier caso, la administración del TSE es bien tolerado tanto en los pacientes con trasplante renal [102] [103] como en diálisis peritoneal o hemodiálisis [101], en esta última sin pérdida de la actividad enzimática en técnicas de alto y de bajo flujo [104].

CONCLUSIONES

En la EF la nefropatía es una causa importante de morbilidad y de muerte prematura en los varones con la afectación clásica, y en una proporción apreciable de mujeres heterocigotas. La proteinuria >1 g/24 horas, el porcentaje de esclerosis glomerular, la HTA y el descenso del FG en el momento del diagnóstico son factores predictores de progresión. Los pacientes con ERC, especialmente los sometidos a TRS, tienen muy aumentado el riesgo de padecer eventos cardio y cerebrovasculares, lo que a su vez empeora su pronóstico vital.

La prevalencia de la nefropatía por la EF es muy superior a la que se pensaba hace unos años, debido a la existencia de variantes

incompletas en la expresión clínica, de presentación tardía, con afectación predominantemente renal, cardíaca y cerebrovascular, y ausencia de otras manifestaciones típicas, que son difícilmente diagnosticables si no es a través de programas establecidos. Dada la importancia del diagnóstico precoz, estos programas de detección tienen especial trascendencia en las consultas de Nefrología, donde podrían implantarse métodos de despistaje de fácil aplicación.

Según las últimas recomendaciones el TSE debería ser aplicado en fases muy precoces para prevenir la aparición de lesiones estructurales y cambios funcionales renales, dado que la proteinuria no revierte con el mismo, y que la proteinuria > 1 g/24 horas, el porcentaje de esclerosis glomerular y el descenso del FG son factores pronósticos de respuesta. En varones afectados con la forma clásica se recomienda iniciar TSE tan pronto como aparezcan signos clínicos de afectación renal, cardíaca o cerebral. El TSE puede ser considerado en pacientes \geq 16 años en ausencia de signos o síntomas de afectación orgánica. Las mujeres formas clásicas o no clásicas y los varones con formas no clásicas deben ser tratados tan pronto como aparezcan signos clínicos de afectación renal, cardíaca o cerebral.

Aunque el papel exacto de migalastat en el tratamiento de la EF no está bien definido todavía, el resultado de los ensayos clínicos, tanto frente a placebo como frente a los TSE, muestran buenos resultados en aquellas poblaciones susceptibles según el tipo de mutación (aproximadamente un 40 % de los pacientes), con la ventaja de la administración oral, la aparición de muy pocos efectos secundarios y el escaso desarrollo de anticuerpos.

Estos enfermos se beneficiarían también de las medidas reductoras de la proteinuria mediante el tratamiento con IECA/ARA II, y del resto de las medidas generales de prevención de la progresión de la ERC.

PUNTOS CLAVE:

- 1.- La EF es causada por el déficit del enzima lisosomal α -galactosidasa A, que origina el depósito de glucoesfingolípidos en los vasos y otros tejidos. Se transmite ligada al cromosoma X, la padecen los varones hemicigotos y un porcentaje significativo de mujeres heterocigotas.
- 2.- En la patogenia de la enfermedad es característica la afectación vascular con disfunción endotelial, engrosamiento de la íntima-media de la pared arterial y un estado protrombótico.
- 3.- La expresión fenotípica es variable y oscila entre las formas con afectación multisistémica y manifestaciones clínicas desde la infancia, y otras formas tardías generalmente incompletas con cardiopatía, nefropatía y accidentes vasculares como afectaciones más importantes.
- 4.- Su prevalencia es muy superior a la que clásicamente se asumía hace unos años, como se ha puesto de manifiesto mediante estudios dirigidos en pacientes con ERC, HVI, o accidentes cerebrovasculares de origen desconocido.
- 5.- Es de suma importancia el diagnóstico y tratamiento precoces en la evolución de la nefropatía. La proteinuria mayor de 1 g en 24 horas, y el descenso del FG en el momento del diagnóstico son factores predictores negativos de progresión y de respuesta al tratamiento. La evolución hacia la ERC avanzada es evitable si el TSE o el empleo de migalastat son aplicados muy precozmente.
- 6.- Además del tratamiento mediante sustitución enzimática/migalastat son importantes las medidas generales aplicables a cualquier

nefropatía proteinúrica como el bloqueo del sistema renina-angiotensina y el control de la HTA.

Referencias Bibliográficas

1. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 184-192. [\[Pubmed\]](#)
2. Mehta A, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Metha A Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236-242. [\[Pubmed\]](#)
3. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther* 2009; 122: 65-77. [\[Pubmed\]](#)
4. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008; 64: 550-555 [\[Pubmed\]](#)
5. Laney DA, Peck DS, Atherton AM et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review *Genet Med* 2015; 17:323-330. [\[Pubmed\]](#)
6. Costanzo L, Buccheri S, Capranzano P, et al. Early cardiovascular remodeling in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 109-116. [\[Pubmed\]](#)
7. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102-2111. [\[Pubmed\]](#)
8. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112-128. [\[Pubmed\]](#)
9. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S et al. Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1600-1607. [\[Pubmed\]](#)
10. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA et al. European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43: 347-352. [\[Pubmed\]](#)
11. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 68-78. [\[Pubmed\]](#)
12. Nakao S, Kodama C, Takenaka T et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 801-807. [\[Pubmed\]](#)

13. Herrero JA. Nefropatía por la enfermedad de Fabry. Nefrología 2011; Sup Ex 2: 88-96.
14. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA et al. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. J Med Genet 2010; 47: 217-222. [\[Pubmed\]](#)
15. Arends M, Wanner C, Hughes D et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2016 Dec; [Epub ahead of print], PMID: 27979989
16. Schaefer RM, Tyki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. A systematic review of available evidence. Drugs 2009; 69: 2179-2205. [\[Pubmed\]](#)
17. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. J Inherit Metab Dis 2006; 29:106-111. [\[Pubmed\]](#)
18. Trimarchi H. The kidney in Fabry disease. More than mere sphingolipids overload. J Inborn Errors Metab Screen. 2016; 4:125. [\[Pubmed\]](#)
19. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. Biochim Biophys Acta 2010; 1802: 741-748. [\[Pubmed\]](#)
20. Altarescu G, Moore DF, Pursley R et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. Stroke 2001; 32:1559-1562. [\[Pubmed\]](#)
21. Lloyd-Evans E, Pelled D, Riebeling C et al. Glucosylceramide and glucosylsphingosine modulate calcium mobilization from brain microsomes via different mechanisms. J Biol Chem 2003; 278: 23594-23599. [\[Pubmed\]](#)
22. Pelled D, Lloyd-Evans E, Riebeling C et al. Inhibition of calcium uptake via the sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in a mouse model of Sandhoff disease and prevention by treatment with N-butyldeoxynojirimycin. J Biol Chem 2003; 278:29496-29501. [\[Pubmed\]](#)
23. Shen JS, Meng XL, Moore DF et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. Mol Genet Metab 2008; 95: 163-168. [\[Pubmed\]](#)
24. Kaneski CR, Moore DF, Ries M et al. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. Neurology 2006; 67: 2045-2047. [\[Pubmed\]](#)
25. Shu L, Park JL, Byun J et al. Decreased nitric oxide bioavailability in a mouse model of Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1975-1985.

26. Barbey F, Brakch N, Linhart A et al. Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2006; 95: 63-68.
27. Rombach SM, Twickler TB, Aerts JM et al. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 99-108. [\[Pubmed\]](#)
28. Barbey F, Brakch N, Linhart A et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 839-844. [\[Pubmed\]](#)
29. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 2812-2817. [\[Pubmed\]](#)
30. Sanchez Niño MD, Sanz AB, Carrasco S et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1797-1802 [\[Pubmed\]](#)
31. Lee MH, Choi EN, Jeon YJ, et al. Possible role of transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in Fabry disease nephropathy. *Int J Mol Med*. 2012;30:1275-1280.
32. Sanchez-Niño MD, Carpio D, Sanz AB et al. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. *Hum Mol Genet*. 2015;24:5720-5732.
34. Trimarchi H, Karl A, Raña MS, et al. Initially nondiagnosed Fabry's disease when electron microscopy is lacking: the continuing story of focal and segmental glomerulosclerosis. *Case Rep Nephrol Urol*. 2013; 3:51-57. [\[Pubmed\]](#)
35. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A et al. Increased urinary CD80 excretion and podocyturia in Fabry disease. *J Transl Med*. 2016; 14: 289. [\[Pubmed\]](#)
36. 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; 791-797 [\[Pubmed\]](#)
37. Ito S, Ogura M, Kamei K, Matsuoka K, Warnock DG. Significant improvement in Fabry disease podocytopathy after 3 years of treatment with agalsidase beta. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1369-1373. [\[Pubmed\]](#)
38. Biancini GB, Jacques CE, Hammerschmidt T, et al. Biomolecules damage and redox status abnormalities in Fabry patients before and during enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta* 2016;461:41-46. [\[Pubmed\]](#)
39. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E et al, Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010;

25: 2168-2177. [\[Pubmed\]](#)

40. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG et al. Natural history of Fabry renal disease. Influence of β -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122-138. [\[Pubmed\]](#)
41. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 769-775. [\[Pubmed\]](#)
42. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A et al. Prognostic Indicators of Renal Disease Progression in Adults with Fabry Disease: Natural History Data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 2220-2228 [\[Pubmed\]](#)
43. 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. [\[Pubmed\]](#)
44. Montserrat L, Gimeno \acute{a} Blanes JR, Marin F et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2399-2403. [\[Pubmed\]](#)
45. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995: Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Supl 7): S4-S20.
46. Thadhani R, Wolf M, West ML et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61: 249-255. [\[Pubmed\]](#)
47. Herrera J, Miranda CS. Prevalence of Fabry disease within hemodialysis patients in Spain. *Clin Nephrol* 2014; 81: 112-120. [\[Pubmed\]](#)
48. Saito O, Kusano E, Akimoto T et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 284-293. [\[Pubmed\]](#)
49. Sayilar EI, Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. *Clin Nephrol* 2016; 85: 165-172 [\[Pubmed\]](#)
50. Del Pino MD, Ortiz A, Torra R, Hernandez D. Prefine Plan: Strategic plan for Fabry disease in Nefrology. *Nefrología* 2016; 36: 376-380
51. Castilhos CD, Mezzalira J, Goldim MP et al, Determination of the lysosomal hydrolase activity in blood collected on filter paper, an alternative to screen high risk populations. *Gene* 2014; 536:344-347. [\[Pubmed\]](#)
- 52.

- Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potencial role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progresion of disease. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 671-677. [\[Pubmed\]](#)
53. Herrero JA, García Vinuesa MS, García Martín F et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with chronic renal disease not receiving renal replacemete therapy. Preliminary report of a multicenter study. *Clinical Therapeutics* 2007; 29 (Suppl A): S21.
54. Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 505-517 [\[Pubmed\]](#)
55. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52; 262-268. [\[Pubmed\]](#)
56. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ et al. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab.* 2016 Oct 19 [\[Pubmed\]](#)
57. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke J TR et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clinica Chimica Acta* 2010; 411:1906-1914. [\[Pubmed\]](#)
58. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB: Renal pathology in Fabry disease.. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Supl. 2): 134-8. [\[Pubmed\]](#)
59. Liu Y, Xie H, Lin H, et al. Coexistence of Fabry Disease and membranous Nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2016; 10 :48-50. [\[Pubmed\]](#)
60. Hanaoka, Hironari, et al. A rare association between Fabry's disease and [\[Pubmed\]](#)
61. Blanco J, Herrero JA, Arias LF et al. Renal variant of Anderson-Fabry disease and bilateral renal cell carcinoma. *Pathology & Research and Practice* 2005; 200: 857-860 [\[Pubmed\]](#)
62. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-15.
63. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1933-1946. [\[Pubmed\]](#)
64. 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. [\[Pubmed\]](#)
65. 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: 1547-1557. [\[Pubmed\]](#)
66. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77-86. [\[Pubmed\]](#)
67. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1042-1049. [\[Pubmed\]](#)
68. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1216-1221. [\[Pubmed\]](#)
69. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-2749. [\[Pubmed\]](#)
70. Schiffmann R, Ries M, Timmons M et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 345-354. [\[Pubmed\]](#)
71. West M, Nicholls K, Mehta A et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 1132-1139. [\[Pubmed\]](#)
72. Mehta A, Beck M, Elliott P et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 1986-1996.
73. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* 2006; 66: 77-84. [\[Pubmed\]](#)
74. Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ et al. Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 481-484. [\[Pubmed\]](#)
75. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 180-188. [\[Pubmed\]](#)
76. Johnson FK, Valenzano K, Castelli J. Comparison of integrated white blood cell alpha-galactosidase activity exposure between every-other-day orally administered migalastat and biweekly infusions of agalsidase beta or agalsidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2016;117:S63
77. Blom D, Speijer D, Linthorst GE et al. Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of editing of human alpha-galactosidase A mRNA. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 23-31. [\[Pubmed\]](#)
- 78.

Vedder AC, Linthorst GE, Houge G et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. Plos ONE 2: e 598. doi:10.1371/journal.pone.0000598, 2007 [\[Pubmed\]](#)

79. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. Biochim Biophys Acta 2011; 1812: 70-76. [\[Pubmed\]](#)
80. Lubanda JC, Anijalg E, Bzdúch V et al. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. Genet Med 2009; 11: 256-264. [\[Pubmed\]](#)
81. Schiffmann R J, Askari H, Timmons M et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1576-1583. [\[Pubmed\]](#)
82. Weidemann F, Krämer J, Duning T et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction Versus Treatment Switch. J Am Soc Nephrol 2014; 25: 837-849 [\[Pubmed\]](#)
83. Lenders M, Canaan-Kužhl S, Krämer J et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch¿2-Year Follow-Up. J Am Soc Nephrol 2016; 27: 952¿962. [\[Pubmed\]](#)
84. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Diagnosis and treatment of Fabry disease. Med Clin (Barc) 2016. [Epub ahead of print]. PMID: 27912900 [\[Pubmed\]](#)
85. Tøndel C1, Bostad L, Larsen KK et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 137-148. [\[Pubmed\]](#)
86. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: data from the Fabry Registry. J Med Genet 2016; 53:495-502. [\[Pubmed\]](#)
87. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. Mol Genet Metab 2008; 94: 319-325. [\[Pubmed\]](#)
88. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP et al. Anti-¿-galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: Data from the Fabry Registry. Molecular Genetics and Metabolism 2012; 105: 443¿449. [\[Pubmed\]](#)
89. Ohashi T, Iizuka S, Ida H et al. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. Mol Genet Metab 2008; 94: 313-318 [\[Pubmed\]](#)

90. Bénichou B, Goyal S, Sung C et al. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 4-12. [\[Pubmed\]](#)
91. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016 ; 375: 545-555. [\[Pubmed\]](#)
92. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP 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; 53:634-641 [\[Pubmed\]](#)
93. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010; 156: 832-837. [\[Pubmed\]](#)
94. Biegstraaten M, Arngrímsson 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 Journal of Rare Diseases* 2015; 10:36 [\[Pubmed\]](#)
95. Brenner M, Grünfeld JP: Renoprotection by enzyme replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 231-241. [\[Pubmed\]](#)
96. Tahir HJ, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2609-2617. [\[Pubmed\]](#)
97. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B et al. J Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *Med Genet* 2015; 52:860-866. [\[Pubmed\]](#)
98. Schiffmann R, Waldek S, Benigni A et al. Biomarkers of Fabry disease nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 360-364. [\[Pubmed\]](#)
99. Shah T, Gill J, Malhotra N et al. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87: 280-285. [\[Pubmed\]](#)
100. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM et al. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 379-385. [\[Pubmed\]](#)
101. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006; 8: 539-548.
102. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1628-1635. [\[Pubmed\]](#)

103.

Cybull M, Walter KN, Schwarting A et al. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl Int* 2009; 22: 475-481. [\[Pubmed\]](#)

104.

Koch HG, Oliveira JP et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1279-1282.