



CASOS CLÍNICOS

Terapia de sustitución enzimática en la enfermedad de Fabry: evaluación clínico-histológica tras 18 meses de terapia

L. Álvarez, C. del Pozo, M. Trigueros*, L. Sánchez, M. D. Albero, R. López-Menchero y E. Ortega*

Sección de Nefrología. Hospital de Alcoy. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante.

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 56 años, con enfermedad de Fabry diagnosticada tras la realización de biopsia renal por cuadro de insuficiencia renal crónica. La determinación de niveles de actividad enzimática disminuidos de la α -galactosidasa A leucocitaria y la identificación de la mutación, confirmaron el diagnóstico. Se administra tratamiento de remplazamiento enzimático con α -galactosidasa. Tras 18 meses de terapia se ha objetivado un enlentecimiento en el ritmo de progresión de la insuficiencia renal crónica, sin aparición de nuevas manifestaciones atribuibles a la enfermedad. Se practicó una segunda biopsia renal observando que los depósitos de globotriasilceramida persistían tras la terapia.

Palabras claves: Enfermedad de Fabry. α -galactosidasa. Terapia de remplazamiento enzimático.

ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN FABRY'S DISEASE

ABSTRACT

We report a 56-year-old man with history of chronic renal failure, who was diagnosed to have Fabry's disease after performing a percutaneous kidney biopsy. The diagnosis was confirmed by the deficient level of activity of α -galactosidase A and by the identification of the mutation. An enzyme replacement therapy with α -galactosidase A was administered. After 18 months of treatment, a second kidney biopsy was performed showing renal deposits of globotriaosylceramide (we did not evaluate the percentage of histologic clearance of the deposits). Six months after the end of the therapy, a reduction in the impairment of renal function is observed, and the classic manifestations of the disease are absent.

Key words: *Fabry's disease. α -galactosidase A. Enzyme replacement therapy.*

Correspondencia: Luis Álvarez Avellán
Sección de Nefrología
Hospital de Alcoy
Polígono de Caramanxel, s/n.
03804 Alcoy (Alicante)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Anderson-Fabry es, en cuanto a prevalencia, la segunda enfermedad de depósito (1 caso por cada 40.000 varones) después de la enfermedad de Gaucher¹. Se produce por el déficit primario del enzima α -galactosidasa A (AG-A), implicado en el catabolismo de los glicosfingolípidos. Este déficit provoca el acúmulo y depósito de galactosilceramida y galabiosilceramida, tanto en fluidos como a nivel tisular². La ausencia del enzima se produce por una mutación en la banda Xq22.1 del brazo largo del cromosoma X. Existe un amplio rango de mutaciones descritas, lo podría explicar las variaciones clínicas existentes e incluso la existencia de formas oligosintomáticas³.

La enfermedad tiene una transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Esto determina que todos los varones sean afectados, desarrollando la forma clásica de la enfermedad, mientras que la mayoría de las mujeres se comportan como portadoras asintomáticas. Sin embargo, existe un número no determinado de mujeres portadoras heterocigotas y con enfermedad clínica⁴.

Las manifestaciones clínicas son consecuencia del depósito sistémico de glicosfingolípidos⁵ por la ausencia de actividad enzimática (inferior al 1%), dando lugar a la forma clásica de la enfermedad, con aparición de sintomatología cutánea, ocular, neurológica⁶, cardiovascular y renal. Las variantes oligosintomáticas estarían relacionadas con la existencia de una actividad enzimática residual (5-35%), limitándose el depósito de GB-3 a determinados órganos. Esto explica que existan casos en donde solo hay evidencia de afectación cardíaca (en forma de miocardiopatía hipertrófica)⁷⁻⁹ o de enfermedad renal^{10,11}.

En cuanto a la afectación renal, se caracteriza por el depósito de glicolípidos en glomérulo, epitelio tubular y endotelio vascular. El acúmulo progresivo provoca glomerulosclerosis global, atrofia tubular y fibrosis intersticial conduciendo a una insuficiencia renal terminal (IRT)^{12,13}. Los primeros síntomas renales de la enfermedad renal debutan en la adolescencia con poliuria y nicturia. La proteinuria aparece entre la 2.^a y 3.^a década de la vida no alcanzando habitualmente rango nefrótico. La aparición de insuficiencia renal crónica (IRC) suele comenzar sobre la 2.^a década de la vida, alcanzando el grado de uremia terminal sobre la 4.^a-5.^a década^{14,15}. Se estima, según los registros de la ERA-EDTA, que entre 4 y 13 de los pacientes que inician cada año tratamiento sustitutivo presentan enfermedad de Fabry¹⁵. En una serie de 514 pacientes en hemodiálisis (HD), Nakao y cols.¹⁶, identifican mediante un descenso

de actividad enzimática e identificación de la mutación, a 6 de los mismos con variantes renales de la enfermedad, lo cual sugiere que su prevalencia entre la población en HD podría ser mayor de lo conocido.

El diagnóstico requiere la sospecha clínica inicial. La confirmación se lleva a cabo mediante la determinación de la actividad enzimática y la identificación de la mutación¹⁷⁻¹⁸.

Las opciones terapéuticas clásicas estaban limitadas al tratamiento sintomático del dolor, así como al control de las complicaciones cardíacas, cerebrovasculares y renales. De entre las nuevas terapias (tratamiento de reemplazamiento enzimático (TRE), inhibición del sustrato y terapias génicas), es, la TRE con AG-A, la que ha alcanzado el estadio clínico ofreciendo resultados positivos en cuanto a mejoría y control de las diferentes manifestaciones de la enfermedad¹⁸⁻²². En la actualidad existen dos enzimas recombinantes aprobadas en Europa como TRE; agalsidasa beta (Fabrazyme[®]) y agalsidasa alfa (Replagal[®]). Ambas formulaciones contienen al enzima humano no habiéndose encontrado diferencias en cuanto a biodisponibilidad, eficacia ni poder antigénico²³.

Presentamos nuestra experiencia tras 18 meses de TRE con agalsidasa beta, en un paciente con una forma oligosintomática de la enfermedad y en el cual, la insuficiencia renal se ha mantenido estable tras la terapia.

CASO CLÍNICO

Varón de 56 años entre cuyos antecedentes personales únicamente destaca un episodio de hepatitis A en la infancia. Su madre y dos hermanas son sanas.

El paciente es remitido a nuestra unidad por cuadro de insuficiencia renal crónica (creatinina sérica 1,4 mg/dl) y microhematuria persistente (10-20 hemáties/campo) con proteinuria no nefrótica (< 0,5 g/día). Tanto el hemograma como el resto de los parámetros bioquímicos habituales se encontraban dentro de la normalidad. No refería sintomatología y la exploración física resultó normal, sin hipertensión. Las inmunoglobulinas y el complemento eran normales. El estudio serológico (VHB, VHC, VIH) y de autoinmunidad (ANCA) fue negativo. La ecografía renal fue normal. Tras dos años de seguimiento presentó discreto deterioro de función renal (creatinina sérica 1,7-1,8 mg/dl) y leve incremento de la proteinuria (0,9 g/día), por lo que se indica la realización de biopsia renal ecodirigida. El estudio histológico de los dos cilindros renales obtenidos,

muestra un parénquima renal con 4 glomérulos, presentando todos ellos citoplasma amplio y microvacuolado. En el intersticio existe mínima fibrosis y en algunos túbulos se observan células con citoplasma espumoso. En la figura 1 se muestra uno de los glomérulos con presencia de la microvacuolización citoplasmática. Los hallazgos se informan como compatibles con enfermedad de Fabry, toxicidad por aminoglucósidos o cloroquina, admitiendo como única probabilidad el primero ante la no ingesta de dichos fármacos.

Se determina la actividad de la α -galactosidasa A leucocitaria, encontrándose disminuida significativamente respecto a los controles con un nivel de 0,048 nmoFmin/mg prot (actividad enzimática que corresponde aproximadamente a un 6,9% de la actividad enzimática de muestras controles: 0,6 nmoles/ min/mg). El diagnóstico molecular confirma la existencia de la mutación S238N. Se realiza estudio familiar a su madre (portadora heterocigota con disminución de la actividad de la α -galactosidasa A leucocitaria) y a sus dos hermanas (una portadora heterocigota con disminución de actividad enzimática y la otra portadora con actividad enzimática normal).

Con el diagnóstico de certeza de enfermedad de Fabry con IRC leve como única afectación orgánica, se reevalúa de modo dirigido en búsqueda de las distintas afectaciones propias de la enfermedad. Se práctica exploración física minuciosa detectándose lesión de 2 mm en escroto que tras valoración por dermatología y estudio anatomopatológico es compatible con angioqueratoma. Presenta una hipertrofia concéntrica moderada del ventrículo izquierdo por ecocardiografía así como insuficiencia aórtica ligera por engrosamiento de la válvula. La

exploración oftalmológica (agudeza visual, estudio con lámpara de hendidura, tensión y motilidad ocular y fondo de ojo) y neurológica (ecodoppler transcraneal y RM cerebral) son normales.

Se plantea al paciente la opción de TRE, aceptando, por lo que se inicia terapia endovenosa con oagalactosidasa; 1 dosis quincenal (1 mg/kg) en perfusión endovenosa durante 4 horas, administrando como premedicación paracetamol y antihistamínicos. Tras 18 meses de tratamiento (habiendo recibido 36 dosis) el paciente manifiesta su negativa a continuar la terapia al referir que la administración del mismo le producía radiculalgia en la extremidad superior del brazo izquierdo. Se realiza una segunda biopsia renal para evaluación del tratamiento. El parénquima renal obtenido (fig. 2) mantiene por microscopía óptica el aspecto espumoso del citoplasma de las células epiteliales no pudiéndose valorar el diámetro ni la cantidad de las vacuolas presentes con respecto a la muestra histológica de la biopsia realizada antes del tratamiento, valoraciones que han de hacerse en cortes semifinos y ultraestructurales, que no han podido realizarse en nuestro caso.

Tras 12 meses del inicio de la TRE, se ha realizado la cuantificación de globotriasilceramida sérica (GB-3) a los 14 días de recibir la 27ª dosis, encontrándose dentro del rango normal (2,7 μ mol/L; normalidad 1,6-3,3 μ mol/L). No tenemos determinación previa al tratamiento. Analizamos de nuevo la actividad enzimática de la α -galactosidasa A leucocitaria observando que aunque permanece disminuida (0,13 nmol/min/mg prot; correspondiente aproximadamente a un 14,4% respecto a la muestra control) se ha producido un incremento respecto a los valores previos a la terapia.

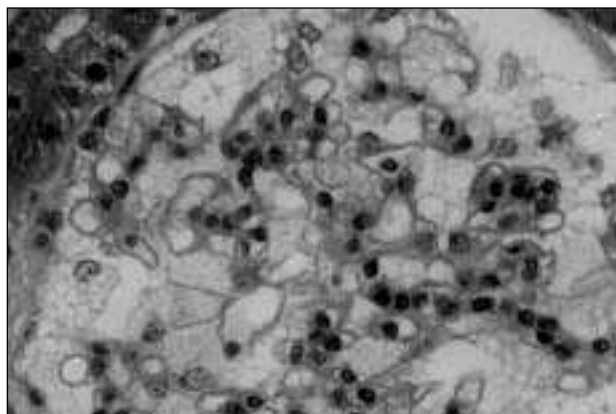


Fig. 1.—Penacho glomerular que muestra estructura conservada, con el típico aspecto hinchado y espumoso de las células epiteliales y endoteliales. H&E x 40.

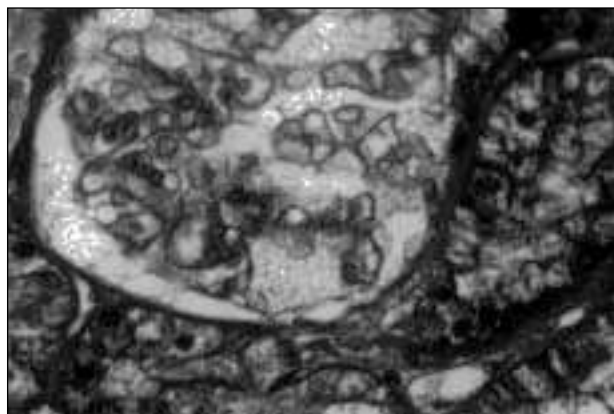


Fig. 2.—Los glomérulos observados en la segunda biopsia conservan la morfología celular clara y microvacuolada, característica de la enfermedad de Fabry. Tricrómico de Masson x 40.

Actualmente, y tras 6 meses de finalizar el tratamiento, la función renal permanece estable (creatinina sérica 2 mg/dl) con sedimento normal y microalbuminuria mantenida. No han aparecido otras manifestaciones de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El acúmulo de glicosfingolípidos, provocado por el déficit enzimático de AG-A, es el factor determinante de la sintomatología de la enfermedad de Fabry. Basado en éste hecho existen distintos enfoques terapéuticos. La *terapia génica* trata de inducir la producción del enzima por parte del paciente pero hasta la fecha no se ha llevado a cabo en seres humanos^{24,25}. En segundo lugar, la *administración de sustratos* que sean capaces de estimular el enzima mutante sería válida para casos de déficit parcial de actividad enzimática. Se ha observado como la administración de galactosa, en pacientes con afectación exclusivamente cardíaca, provoca una mejoría, al menos a corto plazo de la función cardíaca²⁶. La tercera alternativa terapéutica consiste en la administración exógena del enzima deficitario (TRE). Esto ha sido posible gracias a la síntesis mediante técnicas recombinantes del enzima. En la actualidad, existen dos formulaciones comerciales autorizadas en Europa de α -galactosidasa A; la agalsidasa α , obtenida a partir de fibroblastos humanos; y la agalsidasa β , sintetizada en células ováricas de hámster chino. Las diferencias bioquímicas entre ambas formulaciones, no las hace diferentes en cuanto a biodisponibilidad, funcionalidad, seguridad en la administración ni potencial antigénico²³. No se han observado hasta la fecha reacciones adversas derivadas de su uso, únicamente efectos secundarios de carácter leve (elevación térmica, temblores) que se evitan administrando previamente antihistamínicos y analgésicos. Nuestro paciente refirió radiculargia que atribuía a la infusión del Fabrazyme®; la valoración neurológica (exploración, resonancia magnética y estudio electrofisiológico) descartó su relación con el tratamiento, siendo filiado de cervicobralgia por hernia discal de 6.ª vértebra cervical. Por tanto, no existen evidencias en la actualidad sobre las ventajas del uso de una sobre la otra.

Desde la puesta en práctica de la TRE en diferentes ensayos clínicos controlados, se ha intentado demostrar o confirmar que la administración del enzima debe ser capaz de degradar los acúmulos tisulares de GB-3, disminuyendo por tanto sus niveles séricos al incrementarse la actividad enzimática. Ese aclaramiento de los depósitos se traduciría en

una mejoría, o al menos estabilización, de las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El hecho de que la administración exógena del enzima aclara el depósito tisular de GB-3 se ha descrito en diversos trabajos en los que se cuantifica mediante distintos scores, la cantidad de depósito en biopsias renales, cutáneas, hepáticas y cardíacas, y se compara la cantidad existente tras el tratamiento. En todos ellos se observa una reducción significativa de la cantidad de depósito de GB-3^{27,28}. A nivel renal, Thurberg y cols.²⁹, evalúan los cambios histológicos en 58 pacientes, observando una reducción significativa de la cantidad de depósito fundamentalmente en el endotelio vascular, mesangio y matriz mesangial, y en menor medida en músculo liso vascular. En la mayoría de los casos (alrededor del 80%) no observan cambios en la cantidad de lípidos acumulados en los podocitos tras 12 meses de tratamiento. La evaluación histológica pre- y post-tratamiento en nuestro paciente solo fue informada como de persistencia de depósitos sin poder el patólogo precisar si se encontraban en mayor o menor cuantía tras la administración del enzima. Se piensa que el descenso de los depósitos tisulares aparecería entre 6 y 12 meses del inicio del tratamiento^{30,31}. Se ha observado que una mayor dosis de enzima administrada no implicaba una mayor eliminación tisular de los depósitos²⁸.

Nuestro paciente presentó tras la terapia un incremento de los niveles de actividad enzimática (de 0,048 a 0,13 nmol/min/mg tras el tratamiento) y niveles séricos normales de GB-3 tras 12 meses del inicio del mismo. No tenemos determinación de los niveles de GB-3 pero presumiblemente deberían de ser inferiores. Este hecho también se confirma en los diferentes ensayos existentes^{28,31,32} llegando incluso a alcanzarse un descenso de los niveles de GB-3 de hasta el 50% respecto a los valores previos al tratamiento³².

El hecho de que la TRE reduzca los depósitos y los niveles séricos de GB-3 se ha traducido en una mejoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Fundamentalmente se produce un mejor control del dolor neuropático que con los tratamientos convencionales (carbamecepina, hidantoínas)³². Asimismo se produce una mejoría de la circulación cerebral, demostrado mediante un incremento de las velocidades de flujo medidas mediante doppler intracraneal³³, lo cual indicaría una eliminación y/o descenso de los depósitos endoteliales de la microcirculación cerebral. A nivel cardíaco también se ha observado una reducción de la masa ventricular³⁴ con la consiguiente disminución de la morbimortalidad de origen cardíaco al reducir la magnitud de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

do. En cuanto a la afectación renal, se ha observado mejoría, estabilización o al menos un retraso en la progresión hacia la uremia terminal. Schiffmann y cols.³² describen en una serie de 26 pacientes una mejoría del aclaramiento de creatinina en el grupo de pacientes tratados frente a un descenso del 16% de aclaramiento en el grupo de no tratados ($p: 0,02$). En nuestro paciente los valores de creatinina se incrementaron en los 12 meses previos al tratamiento desde 1,4 mg/dl hasta 1,8 mg/dl, mientras que, durante los 18 meses de tratamiento los valores de creatinina pasaron de 1,8 a 2 mg/dl (reduciéndose por tanto en un 50% la velocidad de progresión de la insuficiencia renal) (fig. 3).

Al igual que en nuestro caso, la mayor parte de pacientes tratados presentaron una seroconversión (IgG) frente al enzima, no relacionándose en ningún caso ni con la aparición de efectos secundarios ni con una disminución en la efectividad del tratamiento^{31,32}.

Desnick y cols.³⁵ recogen en una guía de práctica clínica sobre enfermedad de Fabry recomendaciones en cuanto a diagnóstico y tratamiento. Pone de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad desde la disponibilidad de la TRE, en cuanto que la administración precoz del enzima de forma exógena podría mejorar el pronóstico del paciente.

En conclusión, la TRE se muestra, hasta el momento, como la mejor opción terapéutica en pacientes con enfermedad de Fabry, siendo capaz de estabilizar y mejorar, al menos a corto plazo, las diversas manifestaciones de la enfermedad en la mayoría de pacientes tratados. Asimismo, se observa una disminución, e incluso desaparición, de los depósitos tisulares, y un descenso de los niveles séricos de GB-3. Respecto a la evolución de la función renal, parece que estabiliza la progresión del deterioro de función renal (mejorándola en algunos casos). Queda por determinar si a largo plazo se mostrará eficaz en evitar el desarrollo de enfermedad renal terminal, tanto en pacientes con función renal normal al inicio del tratamiento como en aquellos que ya la han desarrollado. Por todo ello, es necesario acumular experiencia sobre el efecto a largo plazo en la evolución de la enfermedad, para determinar si la TRE es capaz de modificar la aparición de sus complicaciones y mejorar por tanto la morbimortalidad. Asimismo, quedaría por diseñar protocolos óptimos de administración en niños, en pacientes con enfermedad renal y variantes oligosintomáticas, así como el papel que tendrían en portadoras sin enfermedad clínica pero con depósitos tisulares^{35,36}.

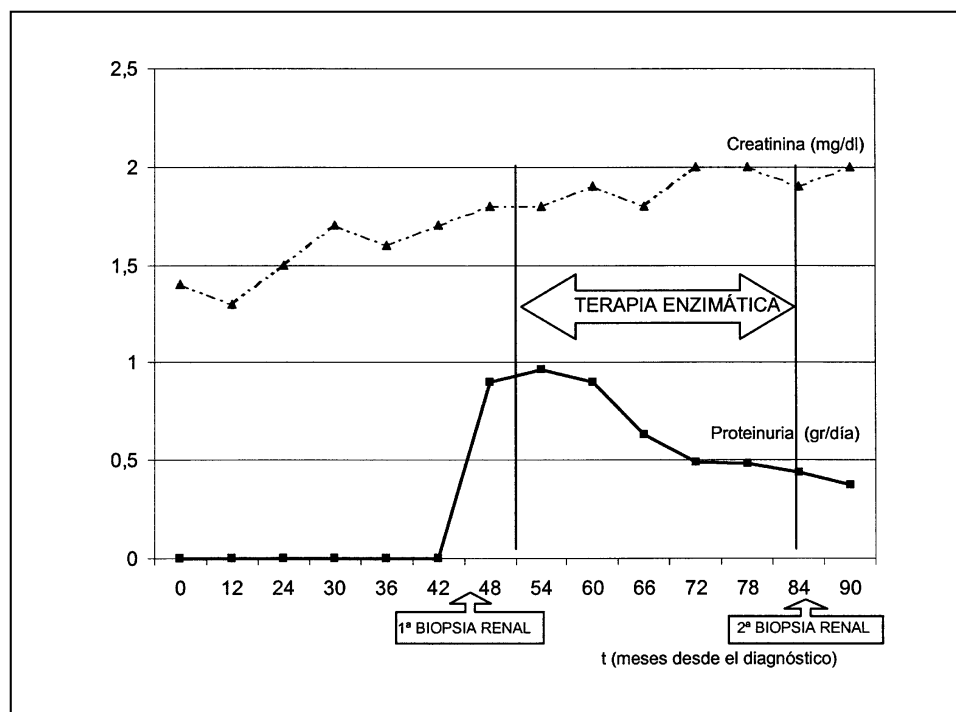


Fig. 3.—Evolución de creatinina plasmática y de proteinuria desde el diagnóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meikle PJ, Hopwood JH, Clague AE, Carey WF: Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281 (3): 249-54, 1999.
2. Peters FPJ, Vermeulen A, Kho TL: Anderson-Fabry disease: a-galactosidase deficiency. *Lancet* 357: 138-40, 2001.
3. Sawada K, Mizoguchi K, Hishida A, Kaneko E, Koide Y, Nishimura K, Kimura M. Point mutation in the alpha-galactosidase A gene3 of atypical Fabry disease with only nephropathy. *Clinical Nephrology* 45 (5): 289-94, 1996.
4. Vera-Sempere FJ, Garcia A, Sanchez MA, Molol JL, Perez A: Foam cells nephropathy in heterozygous female carrier of Fabry's disease. *Nefrología* 22 (3): 287-91, 2002.
5. Selgas R, Garcia de Lorenzo A, Valdes F, Beck M: Fabry's disease. An orphan disease with a new solution: enzymatic replacement with alpha-galactosidase. *Nefrología* 21 (5): 443-7, 2001.
6. Kolodny EH, Pastores GM: Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 13: 5150-53, 2002.
7. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ y cols.: Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with left onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 105: 1407-11, 2002.
8. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M y cols.: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 333 (5): 288-93, 1995.
9. Sessa A, Meroni M, Battini G, Amato M, Righetti M, Bertella M y cols.: «Atypical» clinical variants of Anderson-Fabry disease. *Nephron* 89: 469-70, 2001.
10. Ko YH, Kim HJ, Roh YS, Park CK, Kwon CK, Park MH: Atypical Fabry's disease. An oligosymptomatic variant. *Arch Pathol Lab Med* 120 (1): 86-9, 1996.
11. Meroni M, Spisni C, Tazzari S, Di Vito R, Stingone A, Bovani I y cols.: Isolated glomerular proteinuria as the only clinical manifestation of Fabry's disease in an adult male. *Nephrol Dial Transplant* 12: 221-23, 1997.
12. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB: Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (2): 5134-8, 2002.
13. Sessa A, Meroni M, Battini G, Righetti M, Maglio A, Tosoni A y cols.: Renal involvement in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 16 (2): 310-3, 2003.
14. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB: Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (2): S 139-43, 2002.
15. Obrador GT, Ojo A, Thadhani R: End-stage renal disease in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (2): S 144-6, 2002.
16. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A y cols.: Fabry disease; detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int* 64: 801-7, 2003.
17. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, Piccoli G y cols.: Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERAEDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 11 (7): 4-20, 1996.
18. Torra R, Ballarin J: The Fabry's disease. *Nefrología* 23 (1): 84-9, 2003.
19. Peces R, Olea T: Fabry disease: clinic and enzymatic diagnosis of homozygous and heterozygous. New therapeutic prospects. *Nefrología* 22 (6): 540-6, 2002.
20. Breunig F, Weideemami F, Beer M, Eggert A, Krane V, Spindler M y cols.: Fabry disease: diagnosis and treatment. *Kidney Int (Supl. 84):* 5181-5, 2003.
21. Gahl WA. New therapies for Fabry's disease. *N Engl J Med* 345 (1): 55-6, 2001.
22. Mehta AB, Lewis S, Laverey C: Treatment of lysosomal storage disorders. *BMJ* 327: 462-3, 2003.
23. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J: A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 13 (4): 305-13, 2003.
24. Gangjian Q, Takenaka T, Telsh K, Kelley L, Howard T, Leva-de T y cols.: Preselective gene therapy for Fabry disease. *PNAS* 98 (6) : 3428-33, 2001.
25. Jung SC, Han IP, Limaye A, Xu R, Gelderman MP, Zerfas P, y cols.: Adeno-associated viral vector-mediated gene transfer results in long-term enzymatic and functional correction in multiple organs of Fabry mice. *PNAS* 98 (5): 2677-81, 2001.
26. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M y cols.: Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 345 (1): 25-32, 2003.
27. Schiffinann R, Murray GJ, Treco DE, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al. Infusion of alphagalactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (1): 365-70, 2000.
28. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A phase %2 Clinical Trial of enzyme replacement in Fabry disease: Pharmacokinetic, substrate Clearance, and Safety studies. *Am J Hum Genet* 68: 711-722, 2001.
29. Thurberg BL, Renke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB y cols.: Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 62 (6): 1933-46, 2002.
30. Waldek S: PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med* 348 (12): 1186-7, 2003.
31. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S y cols.: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A- replacement. *N Engl J Med* 345 (1): 9-16, 2001.
32. Schiffinann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285 (21): 2743-9, 2001.
33. Moore DF, Altarescu G, Ling GSF, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 33: 525-31, 2002.
34. De Schoenmake G, Chauveau D, Grunfeld JP: Enzyme replacement therapy in AndersonFabry's disease: beneficial clinical effect on vital organ function. *Nephrol Dial Transplant* 18 (1): 33-5, 2003.
35. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M y cols.: Fabry disease: an underrecognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann Int Med* 138 (4): 338-46, 2003.
36. Ortiz A, Marron B: Tratamiento de la enfermedad de Fabry: ¿a quien, cuando y como? *Nefrología* 23 (1): 1-3, 2003.