

EVALUACION DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY EN LA ARGENTINA

AADELFA (Asociación Argentina de estudio de enfermedad de Fabry y otras enfermedades lisosomales)*

Resumen La enfermedad de Fabry es un desorden lisosomal de transmisión ligada al cromosoma X debida al déficit de la enzima alfa galactosidasa A, con acumulación multisistémica de globotriaosilceramida y compromiso neurológico, gastrointestinal, cardíaco, renal, dermatológico y oftalmológico. Estudios recientes indican que las mujeres heterocigotas desarrollan síntomas similares a los de los varones, pero no existen en nuestro país datos comparativos respecto de la frecuencia relativa de manifestaciones clínicas, edad de inicio y gravedad entre hombres y mujeres con enfermedad de Fabry. Identificamos 59 pacientes adultos sintomáticos con enfermedad de Fabry: 32 varones (edad media: 34.8 años) y 27 mujeres (edad media: 46.6 años). El diagnóstico se hizo por estudios enzimáticos en los hombres y genéticos en las mujeres. Se evaluó la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes fueron acroparestesias, angioqueratomas, hipohidrosis y córnea verticilada; las tres primeras fueron estadísticamente más frecuentes en hombres, en los cuales la gravedad de estos síntomas fue significativamente mayor. Proteinuria e hipertrofia ventricular izquierda fueron hallazgos frecuentes tanto en hombres como en mujeres. Hubo una latencia prolongada entre la edad del inicio y la del diagnóstico de 14 años para varones y 30 para mujeres. La enfermedad de Fabry es una enfermedad subdiagnosticada y potencialmente letal que afecta a ambos sexos. La existencia de reemplazo enzimático obliga a identificar precozmente los síntomas y signos sugestivos de la enfermedad para realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

Palabras clave: Fabry, neuropatía, enfermedad cerebrovascular, hipertrofia ventricular, angioqueratoma, córnea verticilada

Abstract *Evaluation of patients with Fabry disease in Argentina.* Fabry disease is an X-linked lysosomal disorder due to deficient activity of the enzyme alpha galactosidase A which leads to multisystemic storage of globotriaosylceramide with neurologic, gastrointestinal, cardiac, renal, skin and ophthalmological involvement. Recent studies indicate that heterozygous females develop symptoms similar to the males, but comparative information regarding the relative frequency of clinical manifestations, age of onset and severity of the disorder between males and females with Fabry disease is not available in Argentina. We identified 59 symptomatic adult patients with Fabry disease: 32 males (mean age 34.8 years) and 27 females (mean age 46.6 years). Diagnosis was made by enzymatic analysis in males and by genetic studies in females. We compared the frequency and severity of the clinical manifestations in females and males with this disease. The most frequent manifestations were: acroparesthesias, angiokeratomas, hypohidrosis (all them were significantly more frequent in males than in females, as well as the severity of symptoms), and cornea verticillata. Proteinuria and ventricular hypertrophy were frequent findings both in males and females. There was a delayed latency between age at onset and age at diagnosis in our group: 14 years for men and 30 years for females. Fabry disease is an underdiagnosed and potentially fatal disorder that affects both sexes. The availability of enzyme replacement therapy should stimulate the identification of signs and symptoms suggestive of this disorder, to allow earlier diagnosis and treatment.

Key words: Fabry, neuropathy, stroke, ventricular hypertrophy, angiokeratoma, cornea verticillata

Recibido: 19-II-2009

Aceptado: 12-VIII-2009

Dirección postal: Dr. Ricardo C. Reisin, Servicio de Neurología, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4964-3899

e-mail: rcreisin@intramed.net

*La identificación de los pacientes con enfermedad de Fabry, su diagnóstico, evaluación, los análisis estadísticos y la redacción del trabajo fueron llevados a cabo en forma colaborativa por un equipo multidisciplinario de AADELFA. La coordinación estuvo a cargo de:

Cardiología: Dra. Griselda Doxastakis. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Laboratorio de Ecocardiografía. Posadas, Misiones
Dr. Gustavo Ferrari y Dra. Escobar Ana María, Servicio de Cardiología Hospital Británico, Laura Dragonetti Servicio de Diagnóstico por Imágenes Hospital Alemán, Buenos Aires

Clínica Médica: Dr. Isaac Kisinovsky, Centro Fabry, Quilmes, Buenos Aires. Dr. Guillermo Cáceres; Lic. Norma Roa, Centro Fabry, Pinamar, Buenos Aires. Dra. Silvia Bianchi, Dr. Rubén Aguilar, Centro Fabry, Tucumán, Dr. Mario Aggio, Instituto Lavalle, Bahía Blanca, Buenos Aires.

Dermatología: Dra. Analía Tarabuso, CEAL Centro Médico, Trelew, Chubut, Dra. Irma Peralta, Centro Fabry, Ushuaia, Tierra del Fuego.

Neurología: Dr. Ricardo Reisin, Servicio de Neurología, Hospital Británico, Buenos Aires; Dr. Gabriel Nápoli, Dra. Ana Pardal, Dra. Cintia Marchesoni, Servicio de Neurología, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires

Nefrología: Dr. Pablo Neumann, Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de La Plata, Buenos Aires.

Oftalmología: Dr. Roberto Ebner, Servicio de Oftalmología, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires.

Evaluación estadística: Dr. Pablo Martínez. Servicio de Hematología. Hospital Interzonal Dr. José Penna. Bahía Blanca, Buenos Aires.

Estudios enzimáticos y genéticos: Dra. Paula Rozenfeld, LISIN, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata.

La enfermedad de Anderson-Fabry (EF), descrita independientemente en 1898 por William Anderson¹ y Johannes Fabry² es una enfermedad lisosomal de transmisión ligada al cromosoma X causada por deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A (alfa-Gal) que provoca la acumulación sistémica de sus sustratos: globotriaosilceramida³ y globotriaosilesfingosina⁴.

Después de la enfermedad de Gaucher, es el desorden de almacenamiento lisosomal más frecuente, con un rango de incidencia estimada entre 1/40 000 y 1/117 000 nacimientos masculinos^{5, 6}. Estudios recientes sugieren que la incidencia ha sido subestimada, puesto que los pacientes hemicigotas con actividad residual de alfa-GAL (5-35% de los niveles normales) también tienen manifestaciones de la enfermedad⁷.

Los síntomas y signos comienzan en la primera década de la vida con dolor neuropático, y abdominal recurrente, angioqueratomas en piel y mucosas, anhidrosis y córnea verticilada. En los hemicigotas la falla renal, el accidente cerebrovascular (ACV) y la cardiopatía isquémica son las causas de mortalidad más frecuentes entre la cuarta y quinta década de la vida⁸. Las mujeres heterocigotas tienen generalmente síntomas más variables⁹, explicables por la inactivación aleatoria y asimétrica del cromosoma X en las células femeninas¹⁰.

La disponibilidad del reemplazo enzimático permitió por primera vez un tratamiento efectivo de la EF¹¹⁻¹³, pero aún persiste gran retardo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad¹⁴.

Estudios recientes indican que las mujeres no son portadoras asintomáticas sino que desarrollan alteraciones similares a los de los varones¹⁵. No existen en nuestro país datos comparativos entre hombres y mujeres con EF en relación a la frecuencia relativa de manifestaciones clínicas, edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

En el presente estudio evaluamos las manifestaciones clínicas de un grupo de 59 pacientes adultos con EF identificados en la Argentina comparando la frecuencia de síntomas, signos y gravedad de la enfermedad entre hombres y mujeres.

Materiales y métodos

La determinación de actividad de la enzima alfa-Gal fue realizada en gotas de sangre seca en papel de filtro, mediante una adaptación¹⁶ del método desarrollado por Chamoles¹⁷.

La mutación genética en el gen de alfa-Gal se buscó utilizando gotas de sangre seca en papel de filtro FTA (*Whatman*, Dassel, Alemania). El ADN genómico unido al papel se usó como molde para la reacción de la polimerasa en cadena con el fin de amplificar los 7 exones del gen de la enzima alfa-Gal junto con las regiones intrónicas adyacentes, utilizando oligonucleótidos específicos. Los productos de amplificación se purificaron en un gel de agarosa utilizando el *QIAquick Gel Extraction kit* (Qiagen, Maryland, USA) y luego se secuenciaron en ambas direcciones en un secuenciador de ADN (Applied Biosystems, Foster City, USA).

Los pacientes con EF fueron estudiados mediante un protocolo que incluyó: evaluación clínica, neurológica (estudios de velocidades de conducción, umbrales sensitivos, RMN cerebral y escalas de dolor), nefrológica (proteinuria y clearance de creatinina), cardiológica (electrocardiograma, ecocardiograma y RMN cardíaca), dermatológica y oftalmológica. El número de evaluaciones completadas por los pacientes se resume en la Tabla 1.

De los siete casos índice, dos fueron identificados por dermatólogos, tres por nefrólogos, uno sospechó su diagnóstico por un artículo periodístico y el último mediante un catastro de EF en 106 pacientes en hemodiálisis. A partir de ellos se investigó la presencia de EF en sus familiares. Se calculó el *score* de Mainz para calcular la gravedad de la enfermedad al diagnóstico¹⁸.

Las frecuencias de signos y síntomas en varones y mujeres se compararon utilizando el test de Fisher. La comparación del *score* de Mainz, se realizó mediante el test de Mann-Whitney.

El Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico aprobó el proyecto.

Resultados

A partir de la detección de cada caso índice se estudiaron los familiares para identificar otros miembros afectados. Mediante este estudio detectamos hasta el momento un total de 100 pacientes con EF. La actividad enzimática en los varones hemicigotas (rango = 0-1.35 micromoles/l.h) fue menor que el valor de los controles normales (rango = 2.27-10.29 micromoles/l.h), mientras que los valores hallados para las heterocigotas fueron variables, desde niveles bajos a normales (rango = 0.076 -8.42 micromoles/l.h) (Fig. 1).

Cada familia tuvo una mutación diferente y todas fueron puntuales. Seis mutaciones fueron missense, la restante fue nonsense. Cuatro de las mutaciones halladas no habían sido descritas previamente en la literatura (p.L243W, p.D155H, p.L415P y p.C679T) (Tabla 2).

Se excluyeron del presente análisis 22 niños y 19 adultos que no completaron hasta el momento el protocolo de evaluación por ser asintomáticos o de reciente diagnóstico.

Los 59 pacientes evaluados incluyeron 32 varones (edad media 34.8 años, rango 22-55 años) y 27 mujeres (edad media 46.6 años, rango 19-74 años).

La edad promedio de inicio de síntomas fue de 12.5 años en mujeres y de 9.1 años en hombres. La edad promedio al diagnóstico fue de 42 años en mujeres y de 23.6 años en varones. El *score* de Mainz fue 16.7 para las mujeres y 25.2 para los hombres (p 0.0031). Sólo se encontraron en 4 varones valores dentro del rango de mayor gravedad. Los síntomas y signos se resumen en la Tabla 1.

Identificamos angioqueratomas en el 59% de los pacientes, (25.9% de las mujeres, 87.5% de los varones) (Figs. 2 A y B). Las localizaciones más frecuentes en hemicigotas fueron: área periumbilical (81.8% de los pacientes), escroto y pene (54.5%), glúteos (36%) y labios (36%). Las lesiones de estas regiones tendían a confluir, mientras que se hallaron aisladas en miembros inferior-

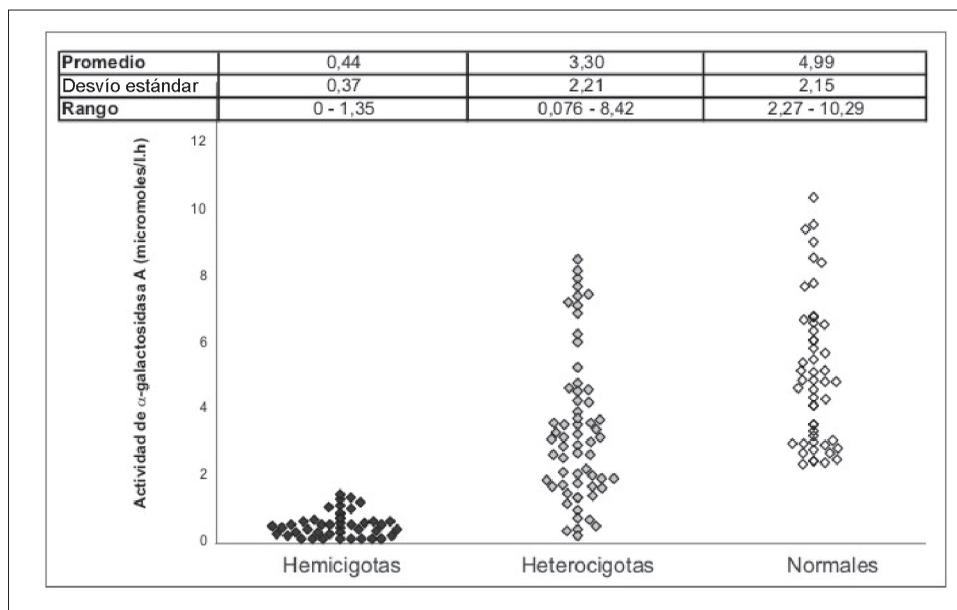


Fig. 1.– Actividad enzimática de alfa-galactosidasa A en las muestras de sangre seca en papel de filtro de los pacientes hemicigotas y heterocigotas.

TABLA 1.– Manifestaciones clínicas de pacientes con enfermedad de Fabry

Clínica	Varones	(%)	Mujeres	(%)	p
Dolor neuropático	31/32	(96.9)	17 /27	(63)	0.0015
Angioqueratomas	28/32	(87.5)	7 /27	(25.9)	0.0001
Dolor abdominal	23/32	(71.9)	11/27	(40.7)	0.0197
Proteinuria	29 /32	(90.6)	18/26	(69.2)	0.0496
HVI	20/32	(62.5)	14/27	(51.9)	0.44 (NS)
Vértigo	6 /32	(18.8)	4 /27	(14.8)	0.7412 (NS)
Córnea verticilata	29/31	(93.6)	23/23	(100)	0.5017(NS)
Hemodiálisis	6/32	(18.8)	2/27	(7.4)	0,2692 (NS)
Hipohidrosis	30/31	(96.8)	13/27	(48.1)	0.0001
Clearance < 80ml/m	11/32	(34.4)	7/27	(25.9)	0.5758 (NS)

HVI hipertrofia ventricular izquierda

res (27%), superiores (27%) y tórax (27%). En las mujeres los angioqueratomas fueron de menor tamaño, se distribuyeron diseminadamente, localizándose en el tórax en el 50% de los enfermos y en la región periumbilical en el 66%. Hallamos además telangiectasias en la mucosa bucal en el 55% de los hombres y en el 16% de las mujeres. La hipohidrosis y la intolerancia al calor se observaron en el 72.8% de los pacientes y su presencia fue estadísticamente mayor en varones.

La córnea verticilada (CV) (Fig. 3A) se encontró en el 93.6% de los varones y en el 100% de las mujeres. Otros hallazgos fueron: telangiectasias conjuntivales (Fig. 3B), cataratas y alteraciones vasculares en el fondo de ojo.

TABLA 2.– Mutaciones en el gen de alfa-galactosidasa A en las 7 familias diagnosticadas

Familia	cDNA	Exón	Proteína	Detectado por
1	c.C679T	5	p.R227X	Nefrólogo
2	c.T728G	5	p.L243W	Nefrólogo
3	c.G463C	3	p.D155H	Dermatólogo
4	c.T1244C	7	p.L415P	Dermatólogo
5	c.G281A	2	p.C94Y	Nefrólogo
6	c.T572C	4	p.C679T	Paciente
7	c.G1088A	7	p.R363H	Catastro hemodiálisis

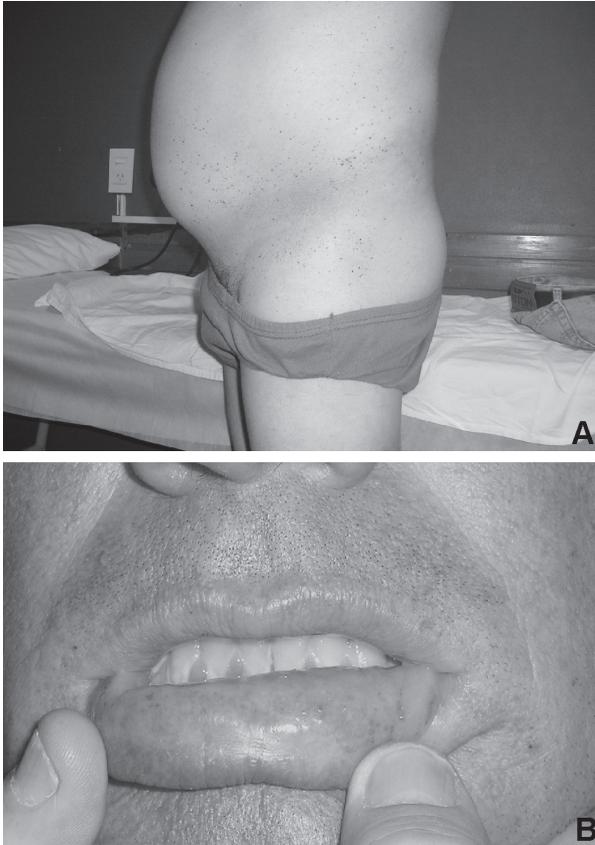


Fig. 2.- Angioqueratoma en piel (A) y mucosa (B)

Se realizó electrocardiograma (ECG) al 100% de los pacientes, ecocardiograma (Eco) al 83% y RNM cardíaca al 42%. Se diagnosticó hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el 62.5% de los hombres (edad media 35 años) y 51.9% de las mujeres (edad media 52 años).

La alteración del ECG más frecuente en pacientes con HVI fue la presencia de onda Q en DI, AVL, V5 y V6 en el 39%, seguido por el signo de Sokolow en el 30%, alteraciones del ST en cara lateral e inferior en el 26%, y 16.2% presentó intervalo PR corto. También se identificó un paciente con síndrome Wolf Parkinson White, dos con fibrilación auricular crónica, uno con bloqueo AV completo y requerimiento de marcapaso definitivo y un paciente sufrió muerte súbita.

En el Eco de los pacientes con HVI el espesor del septum interventricular fue 13 mm y en la RNM 16mm. Se diagnosticó HVI más frecuentemente con RNM (63.6%), que con Eco (36.3%). El promedio de índice de masa ventricular izquierda (IMVI) en los pacientes con HVI fue 192 g/m² (valor normal para Eco y RMN: IMVI < 125 g/m² en hombres y < 110 g/m² en mujeres). Los diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, de la raíz aórtica y de la aurícula izquierda fueron normales. Dos pacientes presentaron deterioro de la función sistólica ventricular izquierda de grado leve.

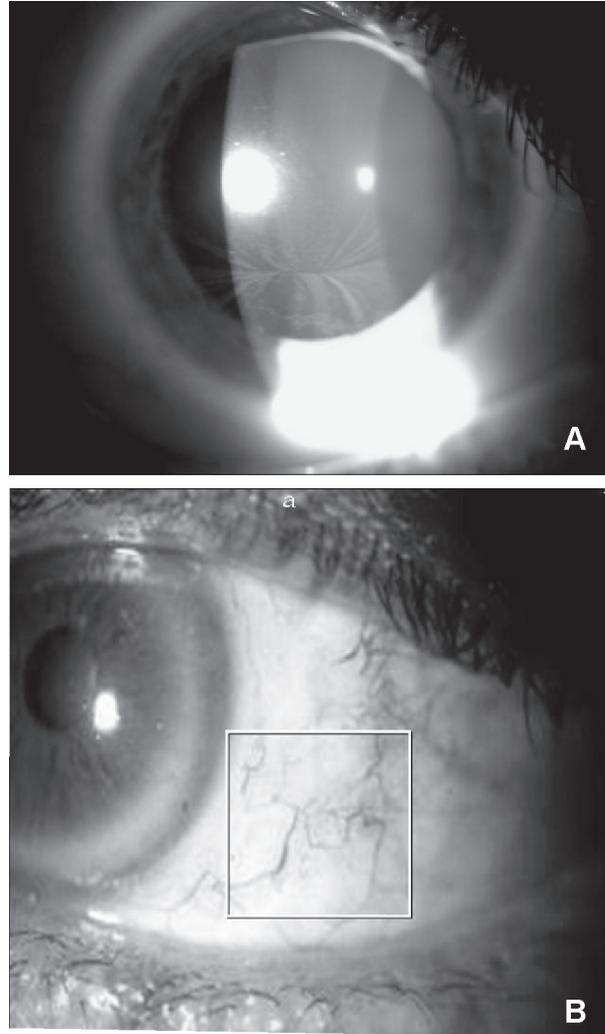


Fig. 3.- Córnea verticilada (A) y telangiectasias conjuntivales (B)

En RNM se observó realce tardío con gadolinio en la pared lateral del ventrículo izquierdo, en el 58.3% de los pacientes con HVI.

Otras enfermedades cardiovasculares encontradas, en orden decreciente del número de pacientes afectados, fueron: hipertensión arterial (10), insuficiencia mitral leve (9), prolapso de valva mitral (6), insuficiencia aórtica leve (2), cardiopatía isquémica (2) –de los cuales uno requirió cirugía de revascularización miocárdica–, seno coronario dilatado (1), aneurisma del septum interauricular (1).

Las acroparestesias fueron estadísticamente más frecuentes en varones y se presentaron como ardor, pinchazo u hormigueo, generalmente doloroso, en las palmas y plantas. Estos síntomas crónicos se exacerbaban en forma de crisis de dolor neuropático agudo desencadenadas por fiebre, ejercicio, calor o frío. Se constataron artralgiás en rodillas, tobillos o muñecas descritas por 9 pacientes (5 hombres, 4 mujeres); en 7 se asociaron con acroparestesias. Los estudios neurofisiológicos realiza-

dos en 34 pacientes mostraron alteración de umbrales de frío o calor en pies, manos, o ambos, en el 95%. Los estudios de conducción nerviosa convencionales fueron normales en todos los casos.

Tres pacientes presentaron ACV: un varón de 62 años sufrió una hemiparesia a los 43 años y repitió el déficit a los 64. Una mujer desarrolló isquemia occipital y cerebelosa a los 51 años y otra mujer de 55 años sufrió a los 47 hemiparesia y hemihipoestesia.

En un subgrupo de 22 pacientes adultos consecutivos sin antecedentes clínicos de ACV ni de hemodiálisis se realizaron estudios de RMN, observándose alteraciones en el 36%. Los hallazgos más frecuentes incluyeron compromiso de la sustancia blanca periventricular y lesiones isquémicas de tipo lacunar subcortical y en el circuito posterior. De los 59 pacientes, 16 (27.1%) tuvieron hipoacusia (8 hombres y 8 mujeres).

La proteinuria (mayor de 150 mg/día) fue el hallazgo más frecuente, presente en 79.7% de los pacientes (90.6% de los varones y 69.2% de las mujeres). La insuficiencia renal valorada por clearance de creatinina menor de 80 ml/m o ingreso a diálisis, se observó en 18 pacientes (34.4% de varones y 25.9% de mujeres). De ellos, 8 llegaron a requerimiento dialítico.

Discusión

Todos los pacientes de nuestro grupo presentaron signos o síntomas de la EF, pero a pesar de esto el retardo en el diagnóstico fue de 14 años en varones y 30 en mujeres. La gravedad medida por el MSSI puede ser dividida en leve (< 20), moderada (20-40) o grave (> 40). Los varones con EF tuvieron una gravedad promedio mayor, y sólo en algunos de los hombres identificamos compromiso grave.

Las manifestaciones dermatológicas fueron uno de los hallazgos más frecuentes, ayudando al diagnóstico temprano de la EF. Las lesiones características son los angioqueratomas: pápulas rojo violáceas que no desaparecen con la presión, cuya distribución típica es "en traje de baño" (área periumbilical, glúteos y genitales), de aparición lenta y progresiva a partir de la adolescencia^{19, 20}. Los angioqueratomas fueron más frecuentes en los varones. En las mujeres fueron más discretas y diseminadas, predominando en el tronco. Los hallazgos del *Fabry outcome survey* (FOS) muestran: menor frecuencia de hipohidrosis en adultos (53% en hombres y 28% en mujeres), de telangiectasias en mucosas (23% en hombres y 9% en mujeres), menor cantidad de angioqueratomas en varones (66%), y menor prevalencia de lesiones periumbilicales en mujeres que los registrados en nuestra serie¹⁹.

La presencia de córnea verticilada fue uno de los signos más frecuentes en nuestros pacientes²¹⁻²³, y se halló en todas las mujeres. En el registro FOS se identificó CV sólo en el 73.1% de los varones y en el 76.9% de las mujeres de los 173 pacientes examinados²⁴. No encon-

tramos correlación entre flexuosidad en los vasos conjuntivales y la gravedad de la enfermedad, tal como ha sido descrita previamente²⁴.

Las manifestaciones cardiovasculares más importantes de la EF son la HVI y el aumento del espesor íntima-media arterial, asociado a disfunción endotelial²⁵. Los mecanismos fisiopatológicos son el aumento de tejido fibrótico, vacuolización de cardiomiocitos y células endoteliales, y el aumento de proliferación celular por la presencia de factores de crecimiento endotelial^{26, 27}.

En la cardiomiopatía hipertrófica de nuestro grupo predominó el patrón concéntrico en hombres y a edades más tempranas que en mujeres, coincidiendo con la bibliografía mundial²⁸. La RNM, *gold standard* para detectar HVI, identificó con mayor frecuencia esta alteración que el ECG y el Eco, en los pacientes a los que se les efectuaron los 3 estudios.

Las válvulas cardíacas presentaron engrosamiento y fibrosis desproporcionada en relación a la edad, especialmente en quienes presentaban hipertrofia ventricular, lo que muestra no sólo afectación miocárdica progresiva sino también endocárdica²⁹. Se ha descrito en el Eco un patrón binario de compartimentalización endomiocárdica, caracterizado por hipocogenicidad lineal a nivel septal sólo en pacientes con HVI, aunque no tendría la suficiente sensibilidad y especificidad para ser utilizado como una herramienta ecocardiográfica de cribado^{30,31}. No se observó este patrón en nuestra serie.

En RNM se observó realce tardío con gadolinio en la pared lateral del ventrículo izquierdo como expresión de fibrosis, no sólo en pacientes hipertróficos sino también en no hipertróficos³². En estos últimos esta asociación no está claramente establecida como marcador de riesgo para muerte súbita³³.

Los pacientes con EF e HVI, en etapas avanzadas de la enfermedad presentan arritmias y trastornos de conducción que tienen impacto en la evolución final de la enfermedad³⁴. En los estadios iniciales puede existir aceleración de la conducción a nivel del nodo AV generando intervalo PR corto. La asociación de HVI y PR corto, según algunos autores debe ser un signo de sospecha de EF³⁵.

El dolor neuropático fue la manifestación más frecuente en hombres, junto con la presencia de córnea verticilada, y las acroparestesias son un síntoma habitual de inicio de la enfermedad junto con dolor abdominal recurrente^{36, 37}. Es frecuente que estos síntomas, en especial cuando se combinan con dolor articular, se confundan con fiebre reumática, enfermedad del colágeno o cuadros funcionales³⁸.

Aunque el dolor neuropático fue más frecuente en hombres, el 63% de las mujeres también presentaron este síntoma^{39, 40}. La neuropatía compromete primariamente a las fibras sensitivas finas que transmiten información termoalgésica, como lo demuestra en nuestros pacientes la preservación de las velocidades y amplitudes motoras y sensitivas y la alteración frecuente de los umbrales termoalgésicos⁴¹⁻⁴³.

Para explicar la fisiopatología del dolor en la EF se han postulado una multiplicidad de mecanismos, incluyendo la alteración funcional de canales de Na, la intervención del sistema nervioso simpático y mecanismos isquémicos^{44, 45}.

Sólo 3 pacientes sufrieron ACV pero 36% presentaron lesiones compatibles con isquemias subclínicas^{46,47}. La EF es una reconocida causa de infarto cerebral en pacientes jóvenes⁴⁸ por mecanismos multifactoriales^{46,49}.

En los últimos años se ha reconocido una alta frecuencia de hipoacusia en esta enfermedad, tal como hemos observado en nuestro grupo^{50, 51}.

La EF es una causa rara de enfermedad renal, con una prevalencia estimada en los pacientes con insuficiencia renal del 0.016 y 0.018% en EE.UU.⁵² y Europa, respectivamente⁵³. Las lesiones renales se presentan con gran variabilidad, tanto en pacientes heterocigotas como hemicigotas, alterándose la función tubular y glomerular. Inicialmente el paciente desarrolla cambios en el volumen y ritmo urinario, acompañados por orina con espuma debido a la proteinuria, y edemas. Estas manifestaciones clínicas pueden aparecer en la adolescencia⁵⁴. Es rara la presentación como síndrome nefrótico, y el síndrome urémico sobreviene en estadios avanzados de la nefropatía⁵⁵.

Las alteraciones, progresivamente más graves se relacionan con grados crecientes de disfunción renal, alcanzando la insuficiencia renal avanzada entre la segunda y cuarta décadas de la vida. El depósito de glucoesfingolípidos se localiza a nivel glomerular y en los túbulos proximales e histiocitos intersticiales. Las células epiteliales del túbulo distal sobrecargadas de lípidos pueden descamarse y ser detectadas en el sedimento urinario. Las alteraciones iniciales en la función renal tienen su base en este tipo de lesiones, mientras que las alteraciones tardías y los cambios más graves son el resultado de la esclerosis glomerular y las lesiones vasculares progresivas. En los pacientes con insuficiencia renal avanzada, la diálisis o el trasplante renal son las únicas opciones terapéuticas.

La supervivencia en diálisis es sensiblemente inferior a la de la media de los pacientes con otras etiologías, exceptuando la diabetes mellitus. El trasplante renal ha mostrado una buena evolución pero sólo se debería considerar en los pacientes con insuficiencia renal avanzada o en programas de diálisis. El tratamiento con reemplazo enzimático ha demostrado estabilizar la progresión de la insuficiencia renal⁵⁶.

La EF es una enfermedad multisistémica, subdiagnosticada y potencialmente letal que afecta tanto a hombres como a mujeres. Existe un retardo importante en el diagnóstico de los afectados por falta de adecuada interpretación de los síntomas.

La introducción de la terapia de reemplazo enzimático puede modificar favorablemente el curso de la enfermedad y obliga a un reconocimiento certero y precoz de estos pacientes.

Conflictos de interés: Dr. R. Reisin: Recibió honorarios por asesoramiento científico a Bayer, honorarios por conferencias de Novartis y Shire, becas para participación en Congresos Médicos de Buxton, honorarios por investigación clínica de Bayer; Novartis y Pfizer.

Dra. A. Pardal: Recibió becas para participación en Congresos Médicos de Buxton y Shire, honorarios por investigación clínica de Bayer; Novartis y Pfizer.

Dra. C. Marchesoni: Recibió becas para participar en Congresos Médicos de Pfizer y Allergan, honorarios por investigación clínica de Bayer; Novartis y Pfizer.

Dra. A. Tarabuso: Recibió becas para participar de Congresos Médicos de Laboratorios Panalab, Fortbenton y Cassará.

Dra. A.M. Escobar: Recibió honorarios de Boehringer en concepto de dictado de conferencia, y beca para asistir a Congreso médico de Bagó y Shire.

Dr. G. Ferrari: Becas para participar en Congresos Médicos de SHIRE, Merck Sharp & Dohme Argentina y de Novartis Argentina. Los otros coautores no han informado conflictos de interés.

Bibliografía

1. Anderson W. A case of "angeio-keratoma". *Brit J Dermatol* 1898; 10: 113-7.
2. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph* 1898; 43: 187-200.
3. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963; 238: 3148-50.
4. Aerts J, Groener J, Kuiper S, Donker-Koopman W et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *PNAS* 2008; 105: 2812-17.
5. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alfa galactosidase A deficiency: Fabry disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors.. The metabolic and molecular basis of inherited disease 8th Ed. *New York: McGraw-Hill*, 2001; p 3733-74.
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
7. 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.
8. Mac Dermot KD, Holmes A, Minners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750-60.
9. Mac Dermot KD, Holmes A, Minners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769-75.
10. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.) *Nature* 1961; 190: 372-3.
11. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
12. Eng C, Guffon N, Wilcox W, et al. Safety and efficacy of recombinant human alfa-galactosidase a replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
13. Hollak C, Vedder A, Linthorst G, et al. Novel therapeutic targets for the treatment of Fabry Disease. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 821-33.
14. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236-42.

15. Wilcox W, Oliveira J, Robert J, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112-28.
16. Rozenfeld P, Tarabuso A, Ebner R, et al. A successful approach for the detection of Fabry patients in Argentina. *Clin Genet* 2006; 69: 344-8.
17. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 195-6.
18. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004; 65: 299-307.
19. Orteu C, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol* 2007; 157: 331-7.
20. Möhrenschrager M, Braun Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 189-96.
21. Weicksel J. Angiomatosis or angiokeratosis universalis (a very rare disease of the skin and blood and lymphatic vessels). *Deutsch Med Wschr* 1925; 51: 898.
22. Grace EV. Diffuse Angiokeratosis (Fabry's Disease). *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 139-45.
23. Rahman AN. The ocular manifestation of hereditary dystopic lipidosis. (angiokeratoma corporis diffusum universale) *Arch Ophthalmol* 1963; 69: 708-16.
24. Sodi A, Ioannidis A, Metha A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210-4.
25. Altarescu G, Moore D, Pursley R, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. *Stroke* 2001; 32: 1559-62.
26. 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, Throm, and Vasc Biol* 2006; 26: 839-44.
27. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 26: 1407-11.
28. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 367-73.
29. Linhart A, Kampmann C, Zamorano J, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28: 1228-35.
30. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006 47: 1663-71.
31. Kounas S, Demetrescu C, Pantazis A, Keren A. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2058-61.
32. Funabashi N, Toyozaki T, Matsumoto Y, et al. Images in cardiovascular medicine. Myocardial fibrosis in Fabry disease demonstrated by multislice computed tomography: comparison with biopsy findings. *Circulation* 2003; 107: 2519-20.
33. Kirchhof P, Breithardt G, Eckardt L. Primary prevention of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92: 1873-8.
34. Shah D, Hughes D, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 842-6.
35. Aryana A, Fifer M, Ruskin J, Mela T. Short PR interval in the absence of preexcitation: a characteristic finding in a patient with Fabry disease. *PACE* 2008; 31: 782-3.
36. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95: 86-92.
37. Ries M, Clarke J, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006; 118: 924-32.
38. Reisin R, Marchesoni C, Roa N, et al. Misdiagnosis of Fabry disease. *Neurology* 2008; 70 S A41.
39. Deegan P, Baehner AF, Barbara-Romero MA, Hughes D et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43: 347-52.
40. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy. A retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain* 2007; 23: 535-42.
41. Valeriani M, Mariotti P, Le Pera D, et al. Functional assessment of A delta and C fibers in patients with Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2004; 30:708-13.
42. Lacomis D, Roeske-Anderson L, Mathie L. Neuropathy and Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2005; 31: 102-7.
43. Schiffmann R, Floeter M, Dambrosia J, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003; 28: 703-10.
44. Birklein F. Mechanisms of neuropathic pain and their importance in Fabry disease. *Acta Paediatr* 2002; Suppl 439: 34-7.
45. Tan SV, Lee PJ, Walters RJ. Evidence for motor axon depolarization in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2005; 32: 548-51.
46. Politei JM. Accidente cerebro-vascular en la enfermedad de Fabry. Algo más que una simple estenosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 467-71.
47. Reisin R, Nápoli G, Bonardo P, Martinez M, et al. Brain MRI Findings in patients with Fabry disease. *Neurology* 2007 68 Suppl 1 A 63.
48. Rolfs A, Bottcher T, Zschesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794-96.
49. Fellgiebel A, Muller M, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 791-5.
50. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol* 2007; 254: 1433-42.
51. Ries M, Kim H, Zalewski C, Mastroianni M, Moore D. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 1): 143-50.
52. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61: 249-55.
53. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH. 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; (Suppl 7) 11: S4-20.
54. Ries M, Gupta S, Moore D, Sachdev V et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115: 344-55.
55. Neumann P, Martínez P, Rozenfeld P. Manifestaciones nefrológicas de pacientes con Enfermedad de Fabry en Argentina. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2007; 27: 99-102.
56. Dehout F, Schwarting A, Beck M, Mehta A et al. Effects of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on glomerular filtration rate in patients with Fabry disease: preliminary data. *Acta Paediatr* Suppl. 2003; 92: 14-5.