

GUÍA CLÍNICA para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry

GETEF

Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry

2^a Edición, Revisada y Adaptada

Mayo, 2005



Coordinador:

A. García de Lorenzo y Mateos, Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz (Madrid)

Ponentes:

M.A. Barba Romero, Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Albacete (Albacete)

F.J. Barbado Hernández, Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz (Madrid)

A. Cano Ruiz, Digestivo. Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

G. de Arriba de la Fuente. Hospital General de Guadalajara (Guadalajara)

V. Fernández Redondo, Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Santiago de Compostela)

J. García-Consuegra Molina, Pediatría. Hospital Infantil La Paz (Madrid)

E. Gómez Huertas, Nefrología. Hospital Central de Asturias (Oviedo)

J. González Fernández, Dermatología. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)

A. González Ruiz, Dermatología, Hospital Valle de los Pedroches (Pozo Blanco-Córdoba)

S. Hernández Márquez, Medicina Interna. Hospital San Agustín de Linares (Linares-Jaén)

J. Herrera Pérez de Villar, Nefrología. Hospital Central de Asturias (Oviedo)

E. Larrousse Pérez, Cardiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona)

J.A. León Leal, Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío (Sevilla)

M. López Rodríguez, Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz (Madrid)

E. Maya Carrasco, Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío (Sevilla)

C. Navarro Fernández-Balbuena, Anatomía Patológica. Hospital do Meixoeiro (Vigo)

G. Pintos Morell, Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona)

A. Rivera Gallego, Medicina Interna. Complejo Hospitalario Xeral-Cies (Vigo)

El Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GETEF) tiene como finalidad el estudio de la Enfermedad de Fabry, su diagnóstico, la evolución de signos y síntomas clínicos, así como de su tratamiento y la búsqueda del mayor beneficio clínico y psicológico del paciente. Para el cumplimiento del objetivo descrito, se realizarán actividades relacionadas con el estudio, investigación, diagnóstico, tratamiento de la Enfermedad de Fabry, comprendiendo la realización de labores de asistencia, soporte y apoyo a los pacientes y a su entorno familiar, así como la confección de guías clínicas para el mayor control, seguimiento y tratamiento del paciente, dentro del ámbito territorial de España.

GETEF está formado por profesionales de la Salud, que tengan o hayan tenido relación o experiencia en el seguimiento y tratamiento de pacientes actuales o potenciales de la Enfermedad de Fabry.

- I **¿POR QUÉ UN CONSENSO?**
- II **OBJETIVO**
- III **ENFERMEDAD DE FABRY**
 - III.a Definición de la enfermedad de Fabry
 - III.b Manifestaciones clínicas
 - III.c Diagnósticos erróneos
 - III.d Prevalencia y Mortalidad
- IV **PACIENTES**
 - IV.a Definición de pacientes con enfermedad de Fabry
 - IV.b Cuándo sospechar el diagnóstico
 - IV.c Diagnóstico de confirmación
 - IV.d Estudio Familiar y Consejo Genético
 - IV.e Estudio Basal
- V **TRATAMIENTO POR SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA**
 - V.a Criterios de instauración de tratamiento
 - V.b Fármacos para la terapia de sustitución enzimática (TSE)
 - V.c Contraindicaciones al tratamiento
 - V.d Acciones a considerar si se presentan efectos adversos graves al tratamiento con TSE
- VI **SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**
 - VI.a Sin tratamiento con TSE
 - VI.b Con tratamiento con TSE
 - VI.c Criterios de eficacia del tratamiento con TSE
 - VI.d Otras consideraciones
- VII **APÉNDICE 1: Herramientas empleadas para la elaboración de este documento y Grado de Recomendación**

APÉNDICE 2: Declaración de GETEF para el Documento de Consenso
- VIII **BIBLIOGRAFIA**

I ¿POR QUÉ UN CONSENSO?

La enfermedad de Fabry es una enfermedad heterogénea y rara, y en su diagnóstico y tratamiento se ven involucrados múltiples especialistas.

Actualmente se dispone de una pobre definición diagnóstica especialmente en el caso de pacientes mujeres.

Existe una clara indefinición de cuándo y sobre la base de qué parámetros debe ser iniciado el tratamiento con terapia de sustitución enzimática (TSE).

Lo mismo ocurre, con los criterios de eficacia terapéutica, tanto a nivel clínico, como bioquímico y de marcadores secundarios.

II OBJETIVO

- Esta guía va dirigida a todos los clínicos que potencialmente se ven implicados en el diagnóstico, valoración y seguimiento de pacientes con enfermedad de Fabry; entre ellos cabe destacar las siguientes especialidades: Cardiología, Dermatología, Gastroenterología, Medicina Interna, Nefrología, Neurología, Pediatría, Oftalmología; Otorrinolaringología.
- La finalidad última de este consenso es la de homogeneizar las actuaciones en el ámbito de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con enfermedad de Fabry. Para ello hemos efectuado una puesta al día sobre la enfermedad de Fabry, su definición y manifestaciones clínicas, las situaciones, tanto en adulto como en edad pediátrica, en las que la enfermedad debe ser considerada, así como los diagnósticos erróneos, la prevalencia y la mortalidad.
- En una segunda parte se definen los pacientes con enfermedad de Fabry, los idóneos procedimientos diagnósticos a emplear, incluyendo aspectos sobre el estudio familiar y el consejo genético. Se definen los parámetros clínicos, de laboratorio y pruebas complementarias para la valoración inicial de los pacientes con enfermedad de Fabry.
- Estos parámetros serán el punto de partida para conocer la situación basal del paciente, para la toma de decisión terapéutica, así como para el control de la evolución y seguimiento del curso natural de la enfermedad y/o de la eficacia de la terapia instaurada.
- La tercera parte se centrará específicamente en el tratamiento de la enfermedad de Fabry con terapia de sustitución enzimática (TSE), desarrollando los siguientes campos: criterios, fármacos, contraindicaciones y actuación ante efectos adversos graves. A la hora de establecer los criterios se han considerado los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.
- Por último, se establece un protocolo de seguimiento de los pacientes, en función de la instauración o no de la TSE, definiéndose unos criterios de eficacia que contemplarán escalas validadas, así como las actuaciones pertinentes en relación con la evolución del paciente bajo terapia. De esta forma, será posible aplicar una auditoria de valoración de actuación clínica.

III ENFERMEDAD DE FABRY

III.a Definición de la enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario debido a mutaciones en el gen de la alfa-galactosidasa A situado en el cromosoma X (Xq22.1), produciendo un déficit de su actividad enzimática.

Esto condiciona el depósito de glicoesfingolípidos neutros (principalmente globotriaosilceramida-Gb3) en los lisosomas de las células endoteliales, periteliales y del músculo liso entre otras, y su elevación en plasma.

Es una enfermedad multisistémica grave que afecta a ambos sexos. El dolor (acroparestesias), las lesiones cutáneas (angioqueratomas difusos) y las manifestaciones gastrointestinales, pueden estar ya presentes en la infancia.

En su evolución se produce lesión progresiva del riñón, corazón y sistema nervioso central que reduce la expectativa y calidad de vida.

III.b Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen:

Angioqueratomas

Dolor neuropático

Alteración en la sudación e intolerancia al calor

Nefropatía (proteinuria/fracaso renal)

Miocardiopatía (hipertrofia ventricular izquierda; arritmias)

Manifestaciones Sistema Nervioso Central (ACVA, AIT)

Manifestaciones osteoarticulares

Fiebre o febrícula recurrente irregular

Síntomas gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal)

Perdida de audición (generalmente neurosensorial de alta frecuencia)

Alteraciones oculares (alteraciones corneales y trastornos vasculares)

Prognatismo y dismorfia facial

Síntomas psiquiátricos (depresión, fatiga e ideas autolíticas)

III.c Diagnósticos erróneos

En un porcentaje entre el 20% y 40%, los pacientes diagnosticados ulteriormente de enfermedad de Fabry tuvieron previamente un diagnóstico erróneo. Los diagnósticos erróneos más frecuentes fueron:

Artritis reumatoide
Fiebre reumática
Artropatía crónica inflamatoria
Eritromelalgia
Síndrome de Raynaud
Dolores de crecimiento
Cólico renal
Apendicitis
Enfermedad de Menière
Dermatomiositis
Sinusitis
Hipertensión arterial
Insuficiencia renal crónica de origen no determinado
Vasculitis sistémica
Lupus eritematoso
Fibromialgia (pseudodiagnóstico)

III.d Prevalencia y Mortalidad

La incidencia observada en nuestro entorno es de 1 caso por cada 476.000 habitantes (1:238.000 varones).

De cualquier forma, si tenemos en consideración los casos con sintomatología leve y el sexo femenino, es más que probable que la prevalencia sea mucho más elevada.

Los pacientes con enfermedad de Fabry sin TSE presentan una mortalidad incrementada secundaria a enfermedad renal, cerebrovascular o cardiovascular. Según las series, el exitus se presenta alrededor de los 47 años en los hombres y sobre los 70 años en las mujeres.

IV PACIENTES

IV.a Definición de paciente con enfermedad de Fabry

Toda persona de cualquier edad y sexo con diagnóstico genético o bioquímico de enfermedad de Fabry.

Su expresividad clínica suele ser más grave en varones.

IV.b Cuándo sospechar el diagnóstico

- Niños y adolescentes: Cuadro de dolor agudo o crónico en extremidades que no responden a la analgesia habitual. Fiebre de origen desconocido. Intolerancia al calor, frío o ejercicio. Trastornos intestinales crónicos de origen incierto. Angioqueratomas difusos. Hipohidrosis. Alteraciones osteoarticulares. Proteinuria. Fallo de medro. Opacidades corneales.
- Adultos: Persistencia de los síntomas anteriores. Insuficiencia renal de origen incierto. Hipertrofia ventricular izquierda. Enfermedad cerebrovascular precoz. Pérdida de audición. Opacidades corneales.

IV.c Diagnóstico de confirmación

Actividad enzimática de α -galactosidasa A en leucocitos y/o plasma.

Análisis mutacional del gen GAL.

En caso de actividad enzimática normal o de no encontrarse mutación, deben valorarse los niveles de Gb3 en plasma y orina.

IV.d Estudio Familiar y Consejo Genético

Ante el diagnóstico de un paciente índice se debe:

- Informar al paciente acerca del curso natural de la enfermedad, sus opciones terapéuticas y de la posible existencia de familiares afectados.
- Investigar los familiares susceptibles de padecer la enfermedad, ofreciéndoles la realización de un estudio clínico, bioquímico y molecular, así como la posibilidad de efectuarse un diagnóstico prenatal si procediese.

Se considera que se debe efectuar un estudio familiar completo ante la presencia de un paciente índice.

IV.e Estudio Basal

Clínico:

Historia Clínica
Historia familiar y árbol genealógico
Exploración física
Dolor (escala)
Calidad de vida (escala)
Evaluación funcional neurológica (escala)

Laboratorio:

Grupo sanguíneo
Hemograma completo
Urea, creatinina e iones séricos
Aclaramiento de creatinina
ALT, AST, FA, GGT, Bilirrubina
Perfil lipídico
Razón albúmina/creatinina
Sedimento, proteinuria y microalbuminuria
Osmolalidad urinaria

Pruebas complementarias:

ECG
Ecocardiograma
Estudio oftalmológico
Estudio audiológico
Ecografía renal
Estudio dermatológico
Resonancia Nuclear Magnética Cerebral
Niños: Radiografía muñeca izquierda

Otros (opcionales):

Estudio radiológico osteoarticular
Ecografía abdominal
Doppler transcraneal
Estudio del filtrado glomerular (^{51}Cr EDTA, inulina, cistatina-C)
Test del sudor
Test de malabsorción
Ecocardiografía con Doppler Tisular
Estudio neurofisiológico
Capilaroscopia ungueal

V TRATAMIENTO POR SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA

V.a Criterios de instauración de tratamiento

Independientemente de la edad y el sexo del paciente el tratamiento debe iniciarse cuando el paciente presente al menos:

- 1 criterio mayor
- o
- 2 criterios menores

Criterios mayores:

- Dolor neuropático intenso controlado con fármacos o incontrolado, que puede alterar el tipo de vida o interferir con la calidad de vida
- Proteinuria mayor de 300 mg/24 horas (niños: > de 5 mg/kg/d)
- Filtrado Glomerular $< 80 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$
- Afectación cardiaca (HVI y/o cardiopatía isquémica y/o arritmia)
- Signos clínicos y/o neuroradiológicos de enfermedad cerebrovascular
- Biopsia renal compatible

Criterios menores (sin otra causa justificable que los explique):

- Hipoacusia o vértigo que interfiere con la calidad de vida
- Clínica gastrointestinal: dolor, vómitos o alteración del ritmo gastrointestinal
- Astenia intensa o severa que interfiere con las actividades habituales
- Fiebre con patrón episódico
- Enfermedad osteoarticular
- Retraso del crecimiento sin otra causa
- Microalbuminuria
- Acroparestesias leves

V.b Fármacos para la terapia de sustitución enzimática

Agalsidasa Alfa (Replagal)

- | | |
|-------------------------------|-------------------|
| ➤ Dosis | 0,2 mg/Kg de peso |
| ➤ Vía | Intravenosa |
| ➤ Velocidad de administración | 40 minutos |
| ➤ Intervalo | Cada 2 semanas |

Agalsidasa Beta (Fabrazyme)

- | | |
|-------------------------------|----------------------|
| ➤ Dosis | 1 mg /kg de peso |
| ➤ Vía | Intravenosa |
| ➤ Velocidad de administración | 15 mg/hora (inicial) |
| ➤ Intervalo | Cada 2 semanas |

V.c Contraindicaciones al tratamiento

Absolutas:

- Embarazo
- Lactancia

Relativas:

- Presencia de otra enfermedad con compromiso vital en la que su pronóstico no variará con la TSE
- Pacientes con afectación secundaria a la enfermedad de Fabry, de tal gravedad, que se considera que no se beneficiarán de la TSE
- Pacientes con enfermedad concomitante que precise tratamiento experimental o uso compasivo con fármacos cuyas interacciones con la TSE no son bien conocidas

V.d Acciones a considerar si se presentan efectos adversos graves al tratamiento con TSE

- Suspender el tratamiento
- Identificar otros factores desencadenantes
- Valorar premedicación
- Valorar premedicación insuficiente o inadecuada
- Aumentar tiempo de infusión
- Cambiar de medicación
- Identificar anticuerpos

VI SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

VI.a Sin tratamiento con TSE

Cada 6-12 meses:

- Anamnesis y exploración física
- Rutina sangre-orina
- ECG
- Medicación concomitante
- Escala de Dolor
- Escala de Calidad de Vida

Cada 12- 24 meses

- Aclaramiento de Creatinina
- Proteinuria 24 horas
- Ecocardiograma
- Doppler Tisular
- RNM cerebral
- Audiometría
- Examen oftalmológico
- Escala de evaluación funcional neurológica

VI.b Con tratamiento con TSE

Cada infusión:

- Signos vitales
- Efectos adversos
- Medicación concomitante

Cada 3 meses:

- Sistemática sangre-orina
- Escala de Dolor

Cada 6-12 meses:

- Aclaramiento de creatinina
- Proteinuria 24 horas
- Ecocardiograma
- Doppler Tisular
- RNM cerebral si basal anormal
- Audiometría
- Examen oftalmológico
- Escala de Calidad de Vida
- ECG
- Escala de evaluación funcional neurológica

VI.c Criterios de eficacia del tratamiento con TSE

VI.c.1. Definimos como criterios clínicos de eficacia del tratamiento con TSE cuando existe mejoría o se previene el empeoramiento de:

- la función renal: filtrado glomerular y/o proteinuria
- la función y estructura cardiaca: Ecocardiograma y ECG
- la situación neurológica: escala y RNM
- los síntomas gastrointestinales
- la audición
- la neuropatía periférica
- el dolor (escala)
- la sudoración
- la calidad de vida (escala)
- un índice de isogravedad
- Niños: Normalización del crecimiento y desarrollo

Nota:

Se recomienda que la escala de dolor sea el BPI¹ (Brief Pain Inventory), la escala de calidad de vida sea el EQ-5D² (EuroQol-5Dimensions), se emplee como índice de isogravedad el Mainz Severity Score Index (MSSI)³, y para la evaluación funcional neurológica se aplique la escala de Barthel⁴.

¹ Cleeland, 1994;

² Badia, 1999;

³ Whybra, 2004;

⁴ Mahoney, 1965.

VI.c.2. Definimos como criterios bioquímicos de eficacia al tratamiento con TSE cuando existe reducción en los niveles plasmáticos de Gb3

VI.d Otras consideraciones

Acciones a considerar si no hay mejoría con el tratamiento con TSE en un periodo de 12 a 24 meses:

- Incremento de la dosis
- Acortamiento del intervalo entre dosis
- Ambas posibilidades
- Cambio de fármaco

Acciones a considerar si existe mejoría mantenida con el tratamiento con TSE en un periodo de tiempo de 18 a 24 meses:

- No realizar cambios

VII

APÉNDICE 1:

Herramientas empleadas para la elaboración de este documento y grado de recomendación

Para la 2^a edición se ha efectuado una revisión sistemática de la literatura de 2004 y 2005. En la 1^a edición se manejó la literatura desde 1960 hasta 2004.

Se han empleado búsquedas electrónicas (Medline) y manuales.

El nivel de evidencia científica de los trabajos utilizados para la confección y revisión de esta Guía es II-III, siendo el grado de recomendación obtenido igual a B-C

Se han consultado las páginas web “Appraisal of Guidelines Research and Evaluation” (AGREE) y “Database of Abstracts of Reviews of Effects” (DARE).

Se han utilizado, además:

- las “Guidelines for the Investigation and Management of Fabry Disease” realizadas por el Fabry’s Disease Management Group (Reino Unido) en 2003
- el documento “Fabry Disease in genetic counselling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors” publicado en J Genet Counsel 2002
- las “Guidelines for Eligibility to Receive Treatment with Agalsidase through the Lifesaving Drugs Program” realizadas en Australia en 2004

Por último, se ha empleado la base de datos FOS (Fabry Outcome Survey) que recoge información sobre diagnóstico y seguimiento en más de 700 pacientes europeos.

APÉNDICE 2:

Declaración de GETEF para el Documento de Consenso

Cabe destacar que hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones clínicas, y las evidencias en las que se basan.

Además, al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.

Este documento se considera abierto y continuará siendo revisado anualmente; para ello se seguirá el mismo procedimiento que el empleado para su redacción inicial y su actualización.

Este documento es totalmente independiente de cualquier entidad financiadora, no existiendo conflicto de intereses por parte de ningún miembro del GETEF.

BIBLIOGRAFIA

Anderson W. A case of angiokeratoma. Br J Dermatol 1898;10:113–7

Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. Nucl Med Commun 1998;19:887–91

Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. J Investig Med 2000;48:227–35

Arias Martínez A, Barbado Hernández FJ, García Consuegra J, López Rodríguez M, Gil Guerrero L et al. Fabry's disease: long-term study of a family. Eur J Int Med 2004;15:210-5

Baccaglini L, Schiffmann R, Brennan MT, Lancaster HE, Kulkarni AB, Brahim JS. Oral and craniofacial findings in Fabry's disease: A report of 13 patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:415-9

Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale. Med Clin (Barc) 1999;1(S):79-85

Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff M, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry Disease: Results of a phase III b study. J Inherit Metab Dis 2003;26:617-27

Bagdale JD, Parker F, Ways PO, Morgan TE, Lagunoff D, Eidelman S. Fabry's disease: a correlative clinical, morphologic and biochemical study. Lab Invest 1968;18:681-8

Barba MA, García de Lorenzo A, en representación del Grupo Español de Estudio de FOS. La enfermedad de Fabry en España. Análisis de 24 casos. Med Clín (Barc) 2004;123:57-60

Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, García de Lorenzo A, Kampmann C et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest 2004;34:838-44

Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, Barranger JA, Johnson J, MacDermot KD et al. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Counsel 2002;11:121-146

Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967;276:1163-7

Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000;284:2771–5

Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N Engl J Med* 1973;289:9–14

Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G et al. Natural History of Fabry Renal Disease. Influence of α -Galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122–38

Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmerman MI, Schilero G et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1004–10

Burda CD, Winder PR. Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) in female subjects. *Am J Med* 1967;42:293–301

Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982b;32:498–502

Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Prevalence of Fabry Disease in Female Patients With Late-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1047–53

Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129–38

Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Tholen H. Angiokeratoma corporis diffusum – Fabry's disease. *Helv Med Acta* 1967;34:67–83

Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998;50:1746–49

Dehoux F, Roland D, Treille de Granseigne S, Guillaume B, Van Maldergem L. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:499–505

Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th edition. New York, McGraw-Hill Inc 2001:3733–74

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins A, Germain D, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med* 2003;4:338–47

Desnick RJ, Brady RO. Fabry Disease in Childhood. *J Pediatr* 2004;144:(S)20–6

Donati D, Novario R, Gastaldi L. Natural history and treatment of uremia secondary to Fabry's disease: an European experience. *Nephron* 1987;46:353–9

Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711–22

Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A- replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9–16

Fabry J. Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Derm Syph* 1898;43:187–200

Germain DP, Avan P, Chassing A, Bonfils P. patients affected with fabry disease have an increase incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation on twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002;3:10

Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1157–61

Grewal RP. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *Int J Psychiatry Med* 1993;23:307–12

Grewal RP, Barton NW. Fabry's disease presenting with stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:177–9

Guffon N, Fouilhoux A. Clinical benefit in Fabry patients given enzyme replacement therapy- A case series. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:221-7

Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Macdermot K and Metha A. Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy *J Inherit Metab Dis* 2004; 26:787-94

Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Metha A, Beck M, Widmer U, Ricci R, on behalf of the FOS European Investigators. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005;42:247-52

Hilz M J, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A δ -, and A β -nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004;62:1066-72

Johnson KA, Brensinger JD. Genetic counseling and testing: implications for clinical practice. *Nurs Clin North Am* 2000;35:615–26

Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff M, Ries M, Gal A, Beck M. Cardiac Manifestations of Anderson-Fabry Disease in Heterozygous Females. *JACC* 2002;40:1668-74

Kampmann C, Whybra C, Baehner F, Beck M. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Heart Metabol* 2002;18:39-41

Katz SM, Lyons PJ. Urinary ultrastructural findings in Fabry disease. *JAMA* 1977;237:1121–22

Lao LM, Kumakiri M, Mima H, Kuwahara H, Ishida H, Ishiguro K et al. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci* 1998;18:109–17

Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L, Qiu H, Seiger K, Barngrover D, McPherson JM, Edmunds T. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003;13:305-13

Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139:1101-08

López Rodríguez M, Gómez Cerezo J, Barbado Hernández FJ. Enfermedad de Fabry: una entidad multidisciplinar con nuevas perspectivas terapéuticas. *Rev Clin Esp* 2003;203:292-5

Lyon MF. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis. *Cytogenet Cell Genet* 1998;80: 133–7

MacDermot KD, Holmes A, Miners 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

MacDermot KD, Holmes, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-60

MacDermot K, Brown A, Jones Y, Zuckerman J. Enzyme replacement therapy reverses the cardiomyopathy of Fabry disease: results of a randomised, double blind, placebocontrolled trial. *Eur J Hum Genet* 2001;9 (S1):92

Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med* 1965;14:61-5

Mahoney FI, Wood OH, Barthel DW. Rehabilitation of chronically ill patients: the influence of complications on the final goal. *South Med J* 1958;51:605-9

Mehta A, Beck M, Ahlmen J, Cox T, Dehout F, Johansson JO, García de Lorenzo A, et al. Fabry Disease in Europe : Update from FOS-Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004;34:236-42

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249-54

Mignani R, Panichi V, Giudicissi A, Taccola D, Boscaro F, Feletti C, Moneti G, Cagnoli L. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in kidney transplant patients with Fabry disease: A pilot study. Kidney International 2004;65:1381-5

Mignani R, Cagnoli L. Enzyme replacement therapy in Fabry's disease: Recent advances and clinical applications. Journal Nephrology 2004;17:354-63

Mills K, Vellodi A, Morris P, Cooper D, Morris M, Young E, Winchester B. Monitoring the clinical and biochemical response to enzyme replacement therapy in three children with Fabry disease. Eur J Pediatr 2004;163:595-603

Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. Ann Neurol 1996;40:8-17

Moore DF, Scott LTC, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, Pease-Fye M, Ferri R, Brady RO, Herscovitch P, Schiffmann R. Regional cerebral Hyperfusion and Nitric Oxide Pathway Dysregulation in Fabry Disease. Reversal by Enzyme Replacement Therapy. Circulation 2001;25:1506-12

Moore DF, Altarescu G, Ling GSF, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, Charria-Ortiz G, Ferri R, Arai AE, Brady RO, Schiffmann R. Elevated Cerebral Blood Velocities in Fabry Disease With Reversal After Enzyme Replacement. Stroke 2002;33:525-31

Moore DF, Altarescu G, Herscovitch P, Schiffmann R. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. BMC Neurology 2002;2:4

Moore DF, Altarescu G, Barker WC, Patronas NJ, Herscovitch P, Schiffmann R. White matter lesions in Fabry disease occur in 'prior' selectively hypometabolic and hyperperfused brain regions. Brain Research Bulletin 2003;62:231-40

Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman A. Increased Signal Intensity in the Pulvinar on T1-Weighted Images: A Pathognomonic MR Imaging Sign of Fabry Disease. Am J Neuroradiol 2003;24:1096-101

Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E et al. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (α -galactosidase A deficiency) – investigation of symptomatic and presymptomatic patients. Q J Med 1990;75:491-507

Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995;333:288-93

Nelis GF, Jacobs GJ. Anorexia, weight loss, and diarrhea as presenting symptoms of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-Anderson's disease). Dig Dis Sci 1989;34:1798-800

O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B et al. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. Gastroenterology 1982;82:957-62

Orssaud C, Dufier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. Ophthalmic Genetics 2003;24:129-39

Pastores GM, Thadhani R. Advances in the management of Anderson-fabry disease: enzyme replacement therapt. Expert Opini Biol Ther 2002;2:325-33

Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early Detection of Fabry Cardiomyopathy by Tissue Doppler Imaging. Circulation 2003;107:1978-84

Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcão A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sá Miranda MC. European Journal of Human Genetics 2004;12:87-92

Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry: reconocimiento en la edad pediátrica. An Esp Pediatr 2002;57:45-50

Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151–6

Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003;162:767-72

Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ et al. Dambrosia JM, Garman SC, Brady RO, Schiffmann R. Pediatric Fabry Disease. *Pediatrics* 2005;115:344-55

Rodriguez-Mari A, Coll MJ, Chabás A. Molecular Analysis in Fabry Disease in Spain: Fifteen Novel GLA Mutations and Identification of a Homozygous Female. *Hum Mutat* 2003;22: 258-64

Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Barranger JA, Brady RO et al. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* 1980;68:898–905

Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407-11

Sadek J, Shellhaas R, Camfield CS, Camfield PR, Burley J. Psychiatric findings in four female carriers of Fabry disease. *Psychiatric Genetics* 2004;14:199-201

Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T, Suzuki Y, Suzuki T, Watanabe K et al. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease. A high incidence of mitral valve prolapse in hemizygotes and heterozygotes. *Clin Genet* 1986;29:276–83

Schachern PA, Shea DA, Paparella MM, Yoon TH. Otologic histopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:359–63

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743–49

Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M et al. Infusion of α-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:365–70

Schiffmann R, Floeter MK Dambrosia JM Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, Khurana RK, Brady RO. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003;28:703-10

Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol* 1995;12:215–19

Sheth KJ, Bernhard GC. The arthropathy of Fabry disease. *Arthritis Rheum* 1979;22:781–3

Spence MW, Clarke JT, D'Entremont DM, Sapp GA, Smith ER, Goldbloom AL et al. Angiokeratoma corporis diffusum (Anderson–Fabry disease) in a single large family in Nova Scotia. *J Med Genet* 1978;15:428–34

Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, Lo Surdo N, Federico S, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy with agalsidase β improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004;66:158-65

Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, Desnick RJ O'Callaghan M. Globotriaosylceramid accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney International* 2002; 62:1933-46

Warnock DG. Fabry disease:diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:87-95

Whitfield PD, Calvin J, Hogg S, O'Driscoll E, Halsall D, Burling K, Maguire G, Wright N, Cox TM, Meikle PJ, Deegan PB. Monitoring enzyme replacement therapy in Fabry disease- Role of urine globotriaosylceramide. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:21-33

Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Brühl K, Gal A, Beck M. Anderson_fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:617-23

Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, Baehner F, Kim K, Bajbouj M, Schwarting A, Gal A, Beck M. 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

Wilcox WR, Banikazemei M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP, for the Fabry Disease Study Group. *Am J Hum Genet* 2004;75:65-74

Páginas Web con Guías Clínicas sobre la enfermedad de Fabry

<http://www.guideline.gov>
página web de la National Guideline Clearinghouse

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/darehp.htm>
página web de Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) de la Universidad de York