

NEFROPATÍA DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Antolina Rodríguez Moreno, Jose A. Herrero Calvo

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

1. INTRODUCCIÓN
2. ETIOPATOGENIA
3. EPIDEMIOLOGÍA
4. CARACTERÍSTICAS
5. DIAGNÓSTICO
6. TRATAMIENTO
7. CONCLUSIONES
8. PUNTOS CLAVE
9. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) (OMIM 301500) es una enfermedad de depósito hereditaria rara ligada al cromosoma X, causada por mutaciones del gen GLA que codifica el enzima lisosomal α -galactosidasa A (α -GAL A). Su defecto (total o parcial) ocasiona el acúmulo progresivo de glucoesfingolípidos a nivel celular, produciendo un daño orgánico múltiple progresivo con reducción de la expectativa de vida de los pacientes afectados. La EF puede presentar un fenotipo variado incluso dentro de una misma familia [1]. Desde un punto de vista académico, se pueden distinguir tres escenarios clínicos, que dependen no sólo del sexo sino también del tipo de mutación y de la presencia de genes modificadores, factores epigenéticos y ambientales:

Forma clásica o grave:

Típica de los varones (al ser hemiciotos para los genes del cromosoma X), que suelen presentar un déficit severo del enzima y un espectro más precoz y multisistémico de la enfermedad. Cursa con manifestaciones clínicas desde la infancia, que incluyen acroparestesias, episodios de dolor neuropático agudo en manos y pies, angioqueratomas, hipo o anhidrosis, intolerancia al calor, al frío y al ejercicio, opacidades corneales, acúfenos, pérdida auditiva y síntomas gastrointestinales. Hacia la tercera década de la vida, suele ser patente la afectación de otros

órganos, principalmente corazón, sistema nervioso central y riñón. La afectación cardíaca incluye trastornos de la conducción, arritmias, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción valvular, ángor, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Las complicaciones cerebrovasculares abarcan un gran abanico de eventos isquémicos, trombóticos y hemorrágicos. La proteinuria y la insuficiencia renal crónica (IRC) progresiva son las características dominantes de la afectación renal [2] [3] [4] [5] [6] [7].

Mujeres heterocigota

Aunque inicialmente se consideraron como simples “portadoras” de la enfermedad, posteriormente se ha visto que pueden presentar grados muy variables de afectación. Esto se debe al fenómeno conocido como “lionización” [8] o inactivación al azar de uno de los cromosomas X que sucede en la etapa embrionaria. Cuando uno de los cromosomas X (ya sea el paterno o el materno) está mutado, la proporción de células con el gen mutado activo determinará que aparezcan grados variables de déficit enzimático que puede oscilar entre valores normales y ausencia de actividad. Esto a su vez condicionará el fenotipo, pudiendo llegar a experimentar una constelación de síntomas similar a la forma clásica descrita en los varones, aunque en general con una severidad menor, de presentación más tardía y de progresión más lenta [2] [3] [9] [10] [11] [12] [13].

Variantes atípicas (comienzo tardío):

Puede aparecer en pacientes de ambos sexos. Se deben a mutaciones que cursan con déficits enzimáticos parciales, con una presentación clínica más larvada y tardía, entre la tercera y séptima década de la vida, más difíciles de reconocer. Suele dominar la afectación selectiva de un órgano distinguiéndose la “variante cardíaca” o la “renal” [14] [15] [16]. Además, en los últimos años, se ha constatado que la prevalencia de la EF es muy superior a la que clásicamente se asumía [15] [16].

Suele haber un retraso de varios años desde la pre-

sentación de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad. Se ha estimado que en los hombres con forma clásica la edad media de inicio de los síntomas es a los 9 años y el diagnóstico a los 24 años, mientras que en las mujeres es a los 13 y 31 años respectivamente [10].

El diagnóstico precoz y la aplicación temprana de una terapia de sustitución enzimática (TSE) con a-GAL A recombinante o mediante chaperona son claves para prevenir el daño orgánico y mejorar la supervivencia [17], lo que hace necesario la implantación de programas de despistaje de la enfermedad.

2. ETIOPATOGENIA

En la EF se asume que el insulto inicial se produce por el depósito de glucoesfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) y globotriaosilesfingosina (lyso-Gb3) un metabolito deacilado de la Gb3. Se trata de un acúmulo multisistémico y progresivo, que se traduce en daño funcional y estructural de órganos y tejidos, que se puede desarrollar en años o décadas.

Aunque se considera que este depósito es el desencadenante de las lesiones, se sospecha la existencia de otros mecanismos, dada la enigmática relación entre la acumulación de Gb3 y Lyso-Gb3, la actividad enzimática residual y las manifestaciones clínicas [18]. No se ha podido demostrar en todos los estudios una clara correlación entre la magnitud de los depósitos tisulares de Gb3 y la severidad clínica, ni entre los niveles plasmáticos de Gb3 y la clínica o respuesta al tratamiento [13]. En el trabajo de Rombach et al. se comprobó que en el espacio extracelular Gb3 circula unido a lipoproteínas y su concentración en los pacientes con EF varones es de sólo 2-4 veces los valores normales, mientras que lyso-Gb3 es más hidrosoluble y circula a concentraciones de 200 a 500 veces más que los valores normales [19]. En este trabajo se analizó la relación entre los niveles plasmáticos de lyso-Gb3 y la afectación clínica en un grupo de 92 pacientes con la forma clásica de la enfermedad. Todos los varones (n=37) tenían aumentados tanto Gb3 como lyso-Gb3, mientras que en las mujeres, el 96 % tenían aumentada lyso-Gb3 con Gb-3 en el rango de la normalidad. Había correlación entre los niveles plasmáticos de lyso-Gb3 y lesiones en la sustancia blanca cerebral en varones e HVI en mujeres, pero no con la pérdida auditiva, proteinu-

ria, descenso del filtrado glomerular (FG) o angioqueratomas en ambos sexos. En los varones tampoco había correlación entre los niveles de lyso-Gb3 y el grado de severidad global de la enfermedad, mientras que en las mujeres esta correlación sí era significativa. Se ha especulado que la interacción de los glucoesfingolípidos con canales de transporte, principalmente localizados en el retículo endoplásmico, y la activación de vías de inflamación forman parte de los mecanismos que causan disfunción celular [20] [21] [22].

La afectación vascular es una de las características dominantes de esta entidad. Estudios clínicos y experimentales han constatado el estado protrombótico inherente a esta enfermedad estrechamente relacionado con fenómenos de disfunción endotelial. Los pacientes con EF tienen niveles elevados de “reactive oxygen species” (ROS) [23], y se ha demostrado que el exceso de Gb3 libera directamente ROS y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en cultivos de células endoteliales de manera dosis dependiente [24]. También se ha observado una reducción de la actividad de óxido nítrico (NO) endotelial y niveles elevados de ortotirosina y nitrotirosina en células endoteliales de ratones “knock out” para a-GAL A [25]. El desbalance NO/ROS podría explicar la disfunción endotelial y la mayor incidencia de eventos trombóticos tanto arteriales como venosos.

Además de la disfunción endotelial, en la EF se produce un engrosamiento de la íntima y media de la capa muscular de los vasos, a expensas del aumento de la celularidad, lo que indica que la proliferación celular es un mecanismo adicional en la patogenia de la afectación vascular en los individuos afectados [26]. De hecho, para algunos autores, la hiperplasia de la íntima-media precedería a la disfunción endotelial en la cascada de acontecimientos que llevan a la vasculopatía [27]. Barbey y cols. describieron que el plasma de pacientes sintomáticos con EF estimulaba la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular y de los cardiomiocitos en cultivo, lo que sugería la existencia de un factor circulante que podría participar en el desarrollo de la HVI y del engrosamiento de la íntima-media arterial que presentaban esos pacientes [28]. Posteriormente Aerts y cols. describieron que Lyso-Gb3 estimula directamente la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular, y no de los

fibroblastos, actuando como una molécula bioactiva en el engrosamiento de la íntima-media de la pared arterial y de la HVI [29].

La acción biológica de lyso-Gb3 en la patogenia de la nefropatía ha sido puesta de manifiesto mediante el cultivo de podocitos humanos, en los que se ha comprobado un aumento, dosis y tiempo dependiente, de los niveles de “transforming growth factor- β 1” (TGF- β 1), proteínas de la matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo IV) y CD74 [30]. Además, hay mayor expresión de “vascular endothelial growth factor” (VEGF), “fibroblast growth factor-2” (FGF-2), señales Notch-1 y vías apoptóticas y autofágicas. Específicamente, lyso-Gb3 a las concentraciones plasmáticas encontradas en los pacientes con EF induce TGF- β 1 autocrina y señales Notch-1 en los podocitos, de manera similar a la respuesta podocitaria a las concentraciones elevadas de glucosa [31] [32]. Se ha descrito que en la EF aumenta la podocituria y la excreción urinaria de CD80 de manera precoz, incluso en pacientes con función renal normal, habiéndose sugerido que ambos podrían ser empleados como biomarcadores de enfermedad renal, tanto en estadios iniciales como en el seguimiento [33]. Se ha comprobado que la TSE es capaz de modificar la podocituria [34] [35], así como la respuesta inflamatoria y pro-oxidante presentes en la EF [36].

3. EPIDEMIOLOGÍA

La EF se considera una enfermedad rara. La incidencia de la forma clásica en la población general se ha estimado en 1 por cada 40.000-60.000 varones nacidos vivos (aproximadamente 0.002 %) [4]. Pero el descubrimiento de formas incompletas de presentación tardía ha llevado en los últimos años a la realización de numerosos estudios de despistaje, tanto en recién nacidos como en grupos de riesgo. Así, un estudio italiano sobre varones neonatos demostró una incidencia mayor, de un 0,03% (12 de 37.104 nacidos vivos) de EF en todas sus formas clínicas [37]. No hay ningún estudio poblacional en niñas recién nacidas.

Analizado por grupos de riesgo, la incidencia es obviamente mayor:

-La EF estaba presente en el 0,9-3,9% de los varones y en el 1,1-11,8% de las mujeres con HVI [16] [38].

-La EF fue el diagnóstico en el 0,4-4,9% de los

varones y en el 1,8-2,4% de las mujeres con accidentes cerebrovasculares agudos de etiología desconocida [16].

-La estimación de la prevalencia de la EF en los pacientes con afectación renal se ha basado clásicamente en registros oficiales de pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva (TRS). Dos registros europeo y americano comunicaron inicialmente una prevalencia del 0,018 % y 0,016 % respectivamente (un 12 % en ambos registros eran mujeres) [39] [40]. Un estudio más reciente en pacientes sometidos a diálisis demostró una prevalencia media de 0,33% en varones y de 0,10% en mujeres [16]. El último estudio multicéntrico español arrojó una prevalencia de 4/2.239 varones (0,18%) y 7/1.411 mujeres (0,49%) en hemodiálisis [41]. Posteriormente, han sido publicados 2 estudios, uno realizado en Japón con 2/5.408 varones afectados (0,04 %) y 0/3.139 mujeres [42] y otro estudio en Turquía, con 5/847 varones (0,6 %) y 0/680 mujeres [43]. En pacientes con trasplante renal, la prevalencia en varones es del 0-0,38 % (media 0,24%) [16]. Para resumir, según los datos de que disponemos, sobre un total de 23.586 pacientes en diálisis y trasplante renal, la prevalencia de la EF en esta población es del 0,3% en varones y 0,1 % en mujeres.

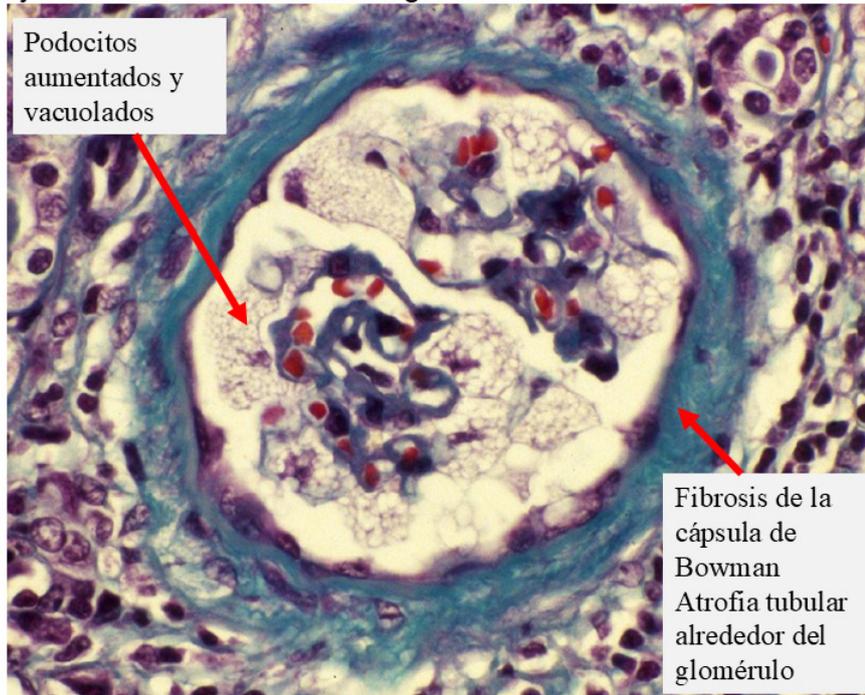
4. CARACTERÍSTICAS DE LA NEFROPATÍA POR EF

En la EF se producen depósitos renales de glucoesfingolípidos en todos los compartimentos tisulares, preferentemente en los podocitos, pero también en mesangio, endotelio del capilar glomerular, epitelio tubular, células endoteliales y de la capa muscular de arterias y arteriolas, así como en las células intersticiales. Estos depósitos pueden aparecer ya en la etapa fetal [44]. El patrón histopatológico más característico en estadios avanzados es el de glomeruloesclerosis focal y segmentaria [45] [46].

-Microscopio óptico: los hallazgos más frecuentes son los fenómenos de vacuolización de los podocitos viscerales y de las células epiteliales del túbulo distal; depósitos en las células musculares de arterias y arteriolas con fenómenos degenerativos y distintos grados de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial (**Figura 1**) (**Figura 2**) (**Figura 3**) (**Figura 4**) (**Figura 5**). **Determinadas tinciones específicas pueden ayudar al diagnóstico (Figura 6) (Figura 7) (Figura 8).**

Enfermedad de Fabry

FIGURA 1. Microscopio óptico. Tricrómico de Masson. Glomérulo con podocitos aumentados de tamaño y vacuolados que comprimen el penacho vascular. Fibrosis de la cápsula de Bowman y atrofia tubular alrededor del glomérulo.



-Microscopio electrónico: lo más característico de esta entidad son los llamados “cuerpos de mielina o de cebra” que son los depósitos de glucoesfingolípidos intralisosomales que tienden a disponerse

en forma de láminas concéntricas como capas de cebolla (**Figura 9**) (**Figura 10**) (**Figura 11**).

Los hallazgos por inmunofluorescencia directa son inespecíficos.

FIGURA 2. Microscopio óptico. Tricrómico de Masson. Penacho retraído hacia el polo vascular. En el espacio urinario hay material granular y un podocito vacuolado libre. Los podocitos del penacho muestran la misma multivacuolización observada en los demás glomérulos.

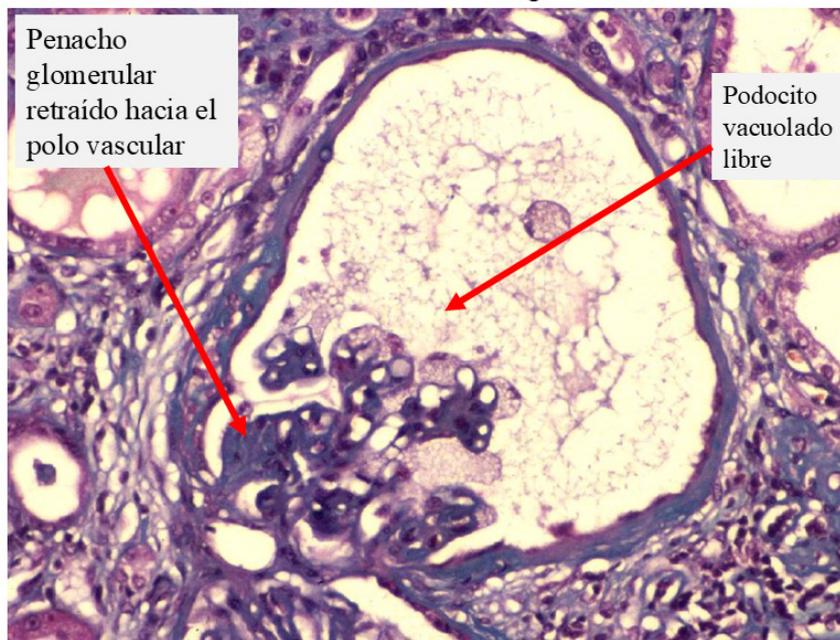
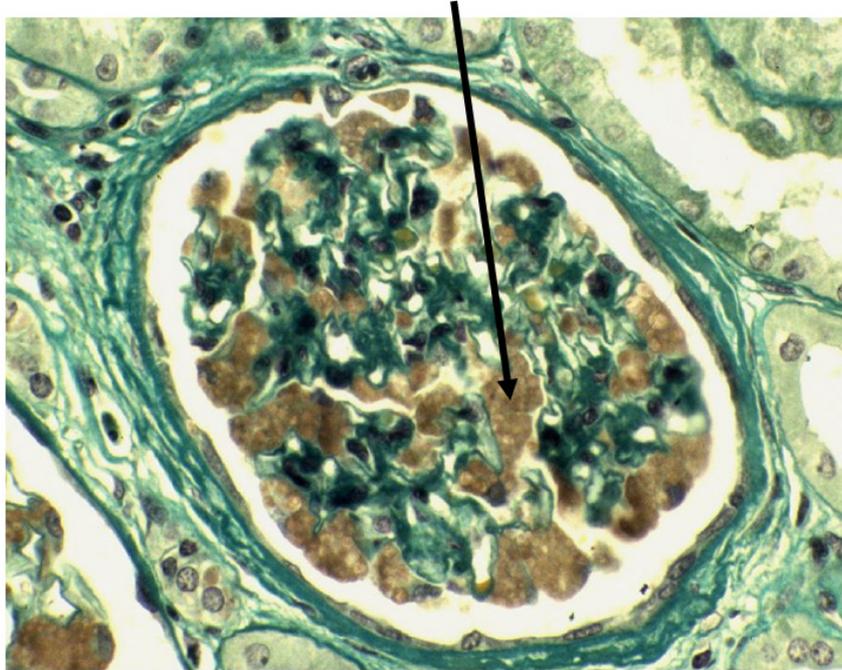


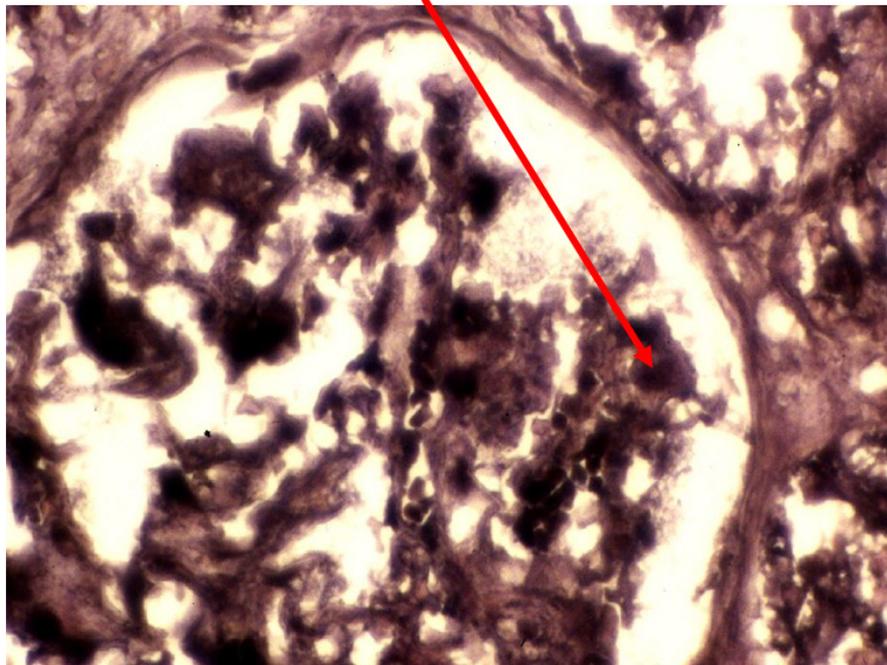
FIGURA 3. Microscopio óptico. Tinción con Osmio. En el tejido procesado con osmio se conserva el material que se deposita en los lisosomas, permitiendo mejor su identificación (las células que tiñen de color café en esta microfotografía).



Los datos iniciales de afectación renal son isostenuria, disfunción tubular y albuminuria incipiente. Posteriormente aparecen proteinuria en ascenso y descenso concomitante del FG, a menudo asociado

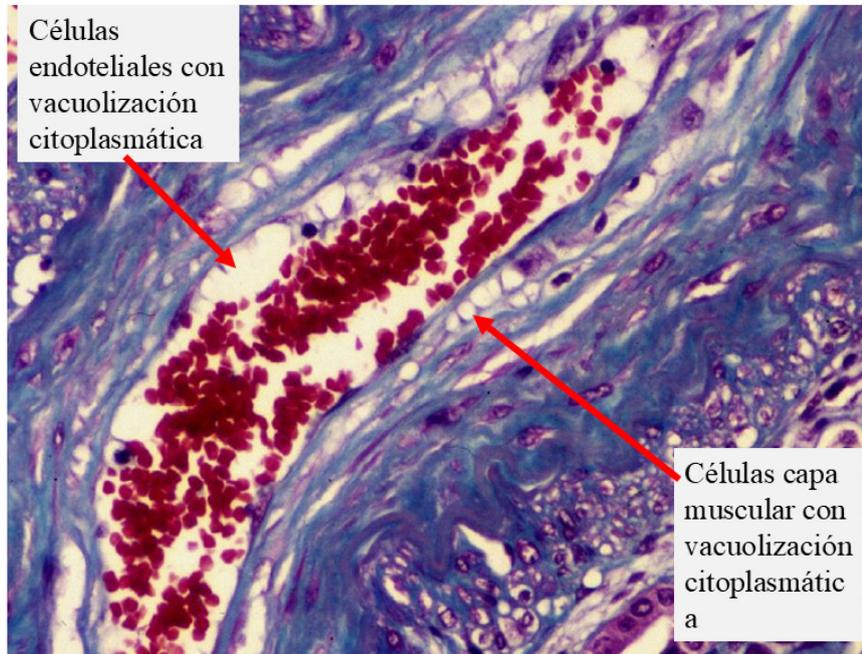
a hipertensión arterial (HTA). Hasta en un 20 % de los casos puede aparecer proteinuria >3 g/24 horas. En el sedimento son característicos los cuerpos ovales grasos y las gotas lipídicas [47].

FIGURA 4. Microscopio óptico. Tinción de Sudán (Sudán Negro); se hacen más prominentes las células con inclusiones lisosomales en los glomérulos (de color negro).



Enfermedad de Fabry

FIGURA 5. Microscopio óptico. Tricrómico de Masson. **Arteria de mediano calibre.** En las células endoteliales se observa vacuolización citoplasmática al igual que en la capa muscular. También se observa una severa fibrosis intimal y disminución de su luz del vaso.



Un número significativo de mujeres heterocigotas pueden presentar afectación renal [2] [9] [10] [11] [12] [48] [49], aunque en general el comienzo es más tardío y la progresión más lenta que en los varones.

De las mujeres incluidas en el Fabry Outcome Survey (FOS), el 35% tenían proteinuria, el 13% ERC grado 3 y el 1,2% grado 5 con necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS), mientras que en los hombres el 44% tenían proteinuria y el 17%

FIGURA 6. Microscopio óptico. Tricrómico de Masson. En múltiples túbulos, principalmente asa de Henle y túbulos distales, se observa vacuolización de las células epiteliales.

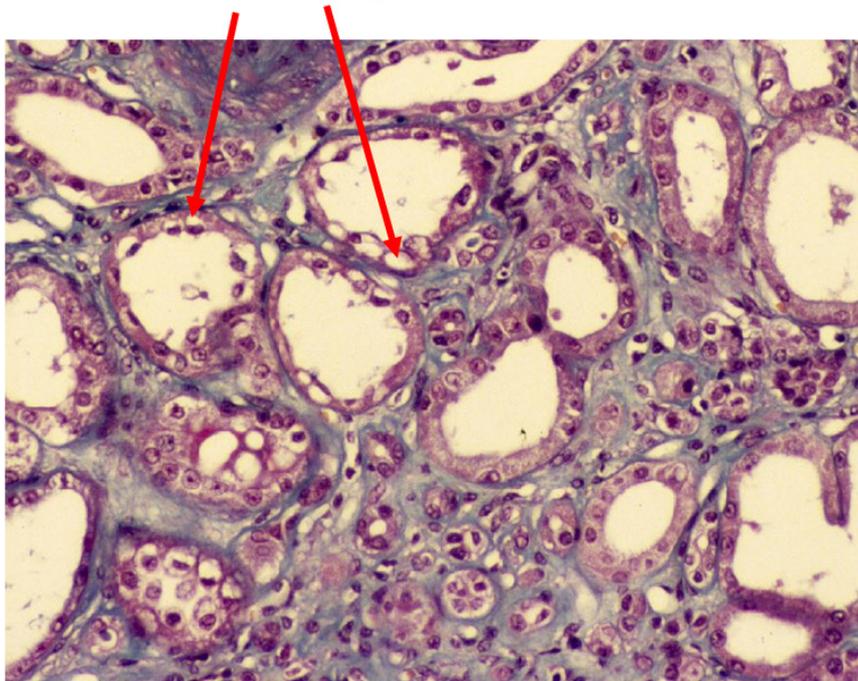
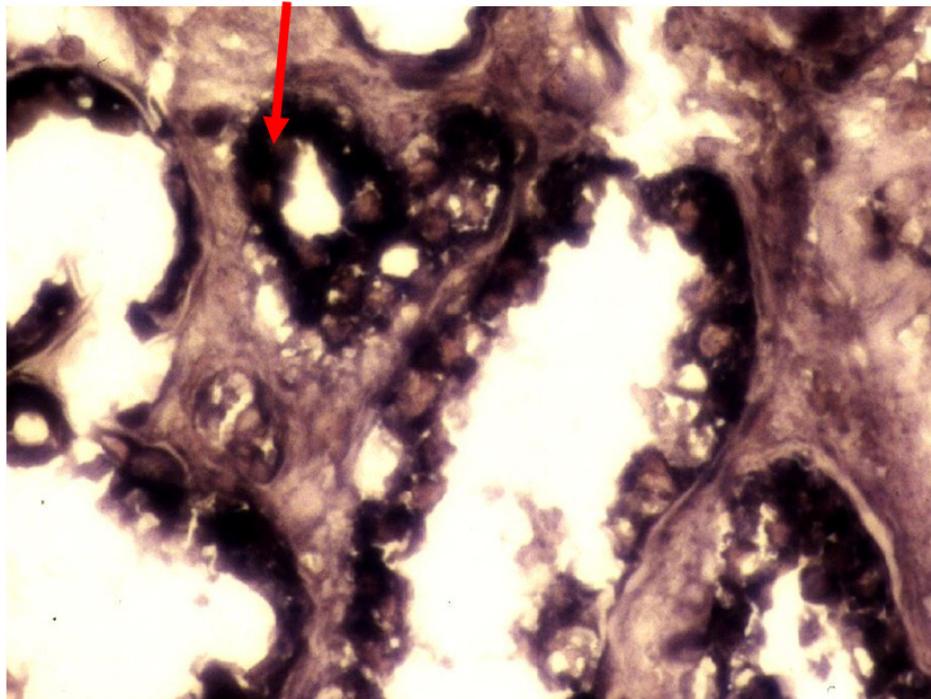


FIGURA 7. Microscopio óptico. Tinción con Sudán negro. Células tubulares afectadas por los depósitos.

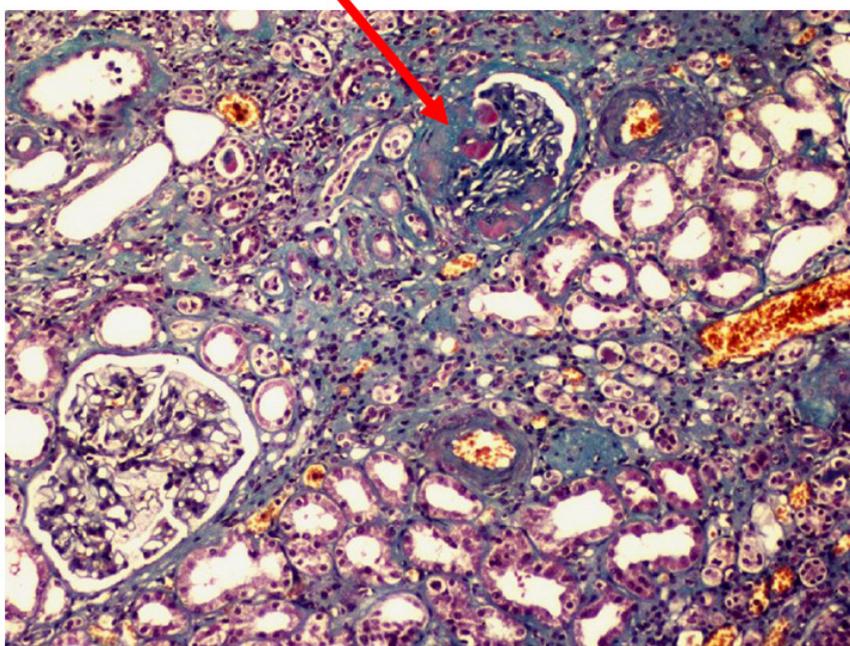


ERC en fase terminal [3] [12].

En el Fabry Registry, el 11 % de las mujeres frente al 17 % de los varones tenían signos de afectación renal en el momento del diagnóstico, con un comienzo anterior en estos últimos (edad media de

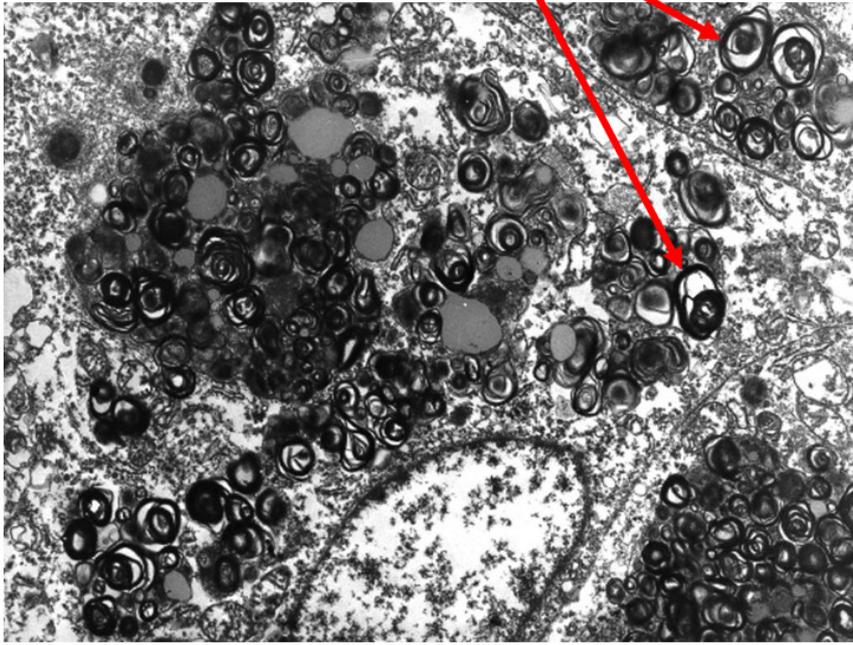
23 años en varones y 31 en las mujeres) [2] [10]. En otro análisis del mismo grupo, el 14 % de los varones y el 2 % de las mujeres precisaron TRS que se inició a la mediana de edad de 38 años tanto en hombres como en mujeres [48].

FIGURA 8. Microscopio óptico. Tricrómico de Masson. Glomérulos que presentan segmentos hialinos y sinequias con la cápsula de Bowman.



Enfermedad de Fabry

FIGURA 9. Microscopio electrónico. Abundantes inclusiones laminadas intracitoplasmáticas (cuerpos o figuras de mielina o de “cebra”).



No se conoce bien la velocidad de progresión de la nefropatía desde que aparecen los primeros signos de afectación renal. En la forma clásica lo más frecuente es llegar a estadios terminales entre la cuarta y la quinta década de la vida [9] [47] [48],

mientras que en las formas incompletas puede ocurrir en edades avanzadas.

Una proteinuria >1 g/24 horas [9] [49] y la HTA [9] son factores de riesgo independientes de progresión de la ERC en estos pacientes.

FIGURA 10. Microscopio electrónico. Se observan abundantes inclusiones laminadas intracitoplasmáticas (cuerpos o figuras de mielina o de “cebra”).

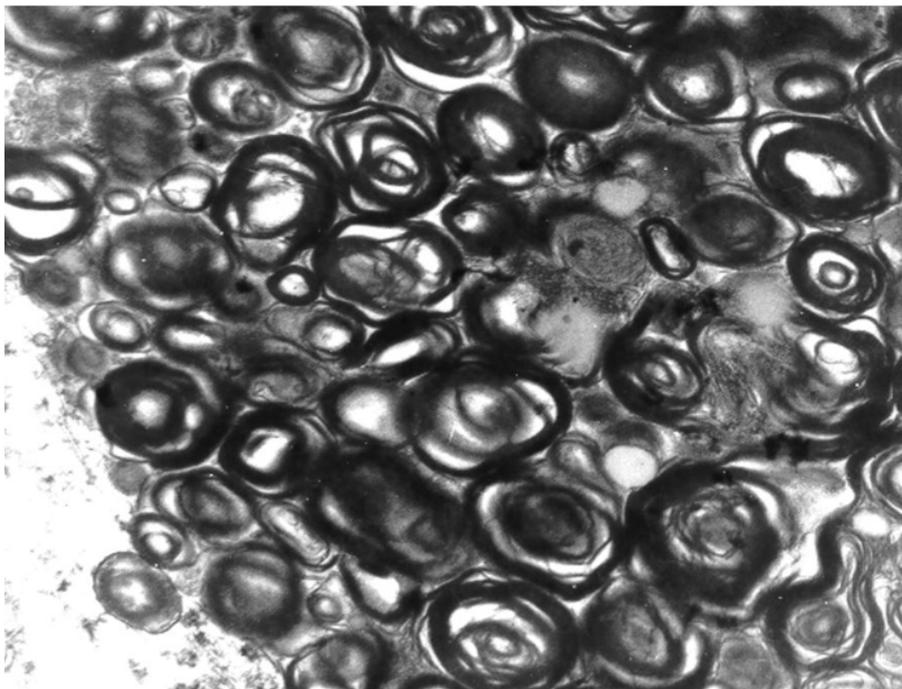
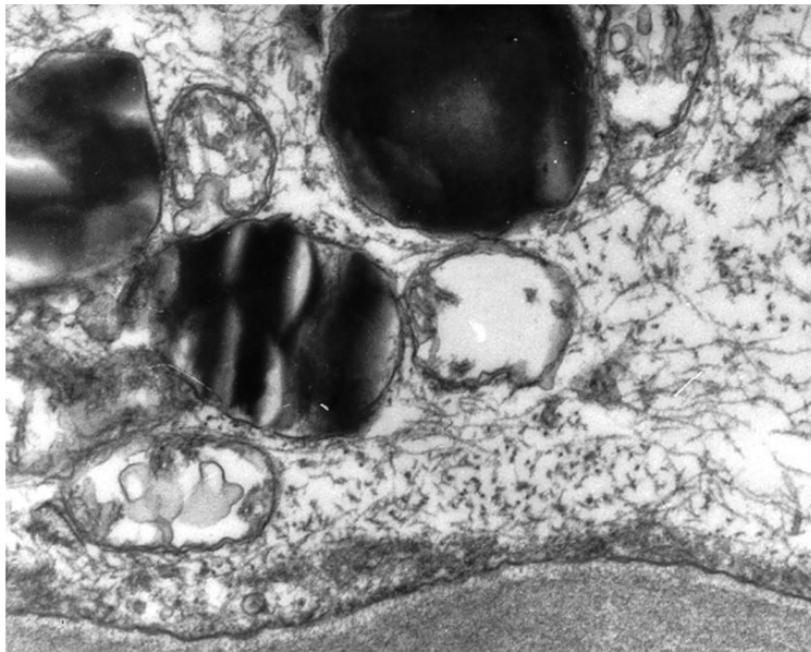


FIGURA 11. Microscopio electrónico. En algunos lisosomas se ven estructuras densas, probablemente correspondan al estadio inicial en la formación de las figuras laminadas.



5. DIAGNÓSTICO

La esperanza de vida en los pacientes con EF se acorta unos 20 años en los varones [50] y unos 15 años en las mujeres [51]. Esto da una idea de la importancia del diagnóstico precoz, que permitirá cuanto antes iniciar un tratamiento específico, que puede evitar o retrasar la progresión de la nefropatía, prevenir la aparición de complicaciones extra-renales y mejorar la calidad de vida.

En la forma clásica, la clínica multisistémica puede alertar en la infancia, aunque con frecuencia el diagnóstico se hace más de 15 años después del comienzo de primer síntoma, por el desconocimiento de muchos profesionales. Las formas incompletas que llegan a Cardiología [52] y Nefrología son aún más difíciles de detectar por su manifestación clínica más larvada e inespecífica [15] [16] [41] [42] [43] [53] [54].

Los estudios transversales de detección de pacientes con EF en diálisis y trasplante renal detectan nuevos pacientes (y la oportunidad de cribado familiar), pero estos casos índices ya están en fases avanzadas de la enfermedad, con un pronóstico más desfavorable. Por ello son necesarios planes estratégicos que fomenten de manera proactiva la inclusión de la EF como parte del diagnóstico diferencial en los pacientes con ERC en cualquier estadio. En

este sentido, destacamos el Plan PrEFiNe, proyecto multicéntrico de ámbito nacional promovido por la Sociedad Española de Nefrología en 2016, que desarrolló una amplia campaña formativa, divulgativa y de investigación en este campo [53].

Diagnóstico de presunción

Sólo un buen conocimiento de la enfermedad permitirá sospecharla. Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente con ERC con proteinuria glomerular no filiada. En la anamnesis detallada por aparatos, el hallazgo de eventos cardiovasculares de causa incierta y una historia familiar sugestiva de la enfermedad deberán alertarnos sobre un posible caso de EF.

Diagnóstico de confirmación:

Disponemos de 4 armas fundamentales:

1.-Medida de la actividad del enzima a-GALA:

La determinación de la actividad de a-Gal A en leucocitos es el método de referencia. También se puede medir en plasma. Sin embargo, la técnica más sencilla hoy día es la determinación por fluorescencia en sangre seca sobre un filtro de papel (gota seca). Este último método se ha ido perfeccionando con el tiempo [16]. Además de la actividad enzimática permite medir Lyso Gb3 y, lo que

es más importante, hacer el estudio genético en la misma muestra de sangre [55].

Despistaje de la EF según las últimas recomendaciones [56] [57]:

Varones: el primer paso en el diagnóstico es la medición de la actividad enzimática, seguida de la confirmación genética en los que se comprueba una baja actividad.

Mujeres: la actividad enzimática en el caso de las mujeres no es fiable como método de depistaje porque, como ya hemos mencionado, podemos encontrar valores muy variables, incluso normales, lo que no descartaría la enfermedad. En este caso se recomienda solicitar directamente el análisis genético; y la medida de la actividad del enzima a-GAL. A tendrá utilidad como dato que apoye el diagnóstico y en las variantes de significado incierto (VUS).

2.-Medida de los niveles de LysoGb3:

A día de hoy, no se considera útil la monitorización de niveles de Gb3 [13] [17] ni de LysoGb3 urinario fuera del ámbito de la investigación. En cambio, la medida de LysoGb3 en suero o en gota seca sí se considera un biomarcador útil en práctica clínica, para el diagnóstico, estratificación de riesgo y seguimiento de varones con EF clásica [58] [59] [19] [60] [61]. La utilidad en mujeres y formas tardías es inconsistente porque no suelen partir de niveles muy elevados. Tampoco puede ser de utilidad en pacientes muy evolucionados en los que existe un “punto de no retorno”, al menos en los podocitos [62].

Debe medirse basalmente y a los 6-12 meses de iniciar el tratamiento. Debe monitorizarse cada 6 meses en pacientes en tratamiento con chaperona. Generalmente los niveles de LysoGb3 bajan durante los primeros 3 meses de tratamiento con TSE [63]. Una escasa reducción debe hacer sospechar la formación de anticuerpos neutralizantes. No obstante, como ya hemos mencionado, no está claro si la reducción de los niveles de lysoGb3 se correlaciona con un menor número de eventos clínicos en estos pacientes, independientemente de la modalidad de tratamiento que reciban.

3.-Estudio genético:

Es fundamental para el diagnóstico de EF. Se deberán detectar variantes patogénicas en el gen GLA situado en la región Xq22.1 del brazo largo del cromosoma X. Hasta la actualidad han sido descritas

más de 900 mutaciones. La patogenicidad de cualquier variante identificada en el gen GLA debe confirmarse antes el comienzo de la terapia específica. Si no se detecta una variante patogénica coherente con el resultado de la actividad enzimática, deberán solicitarse estudios genéticos adicionales. Una vez detectado el caso índice es mandatorio hacer un cribado familiar y realizar el consejo genético pertinente [64].

4.-Biopsia renal

La biopsia renal no es imprescindible y debe valorarse de forma individualizada. Es útil para confirmar el diagnóstico de nefropatía por EF en casos de duda (VUS); para establecer el grado de severidad y el pronóstico renal (porcentaje de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial) y para excluir lesiones glomerulares por otras entidades en casos con evolución atípica. Ha sido referido que hasta un 10 % de los pacientes con EF tienen asociadas lesiones glomerulares por otras causas [56] [65] [66] [67] [68]. En ocasiones, es la biopsia renal realizada en un paciente con proteinuria y/o IRC en el que no se sospechaba EF la que, de forma sorpresiva, aporta la clave diagnóstica. Por último, mencionar que se han descrito lesiones histológicas que simulan los “cuerpos de mielina o de cebra” típicos de la EF en pacientes con otras entidades distintas al Fabry [69] [70].

6. TRATAMIENTO

El manejo de un paciente con EF requiere de una visión holística que involucre a las distintas especialidades médicas. Los pacientes con EF deben someterse a una evaluación integral por aparatos, con un seguimiento multidisciplinar que deberá consensuarse con los distintos profesionales médicos [71] [72].

Es muy importante entender que nos encontramos ante una carrera “contrarreloj”. Partiendo de la base de que el diagnóstico suele demorarse en años, es imprescindible que, una vez detectado el caso, pongamos en marcha todas las medidas terapéuticas cuanto antes.

Centrándonos en el manejo de la nefropatía por EF distinguimos dos pilares básicos:

1.-Las medidas generales contra la progresión de la ERC, entre las que figuran los bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona (BSRAA) y el control óptimo de la presión arterial según guías

clínicas. Aunque no existe evidencia científica hasta la fecha, muy probablemente el uso de los fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT2) aporten beneficio, como en el resto de pacientes con ERC proteinúrica [64].

2.-La terapia específica, ya sea con TSE o con la chaperona migalastat.

Terapia de sustitución enzimática

Desde el año 2001, se dispone de dos enzimas humanas recombinantes; aprobadas para pacientes >7 años:

-Agalsidasa alfa (Replagal®, Takeda): producida a partir de fibroblastos humanos, aprobada en Europa, pero no en EEUU. Dosis: 0,2 mg/kg cada 14 días en infusión continua de aproximadamente 40 minutos.

-Agalsidasa beta (Fabrazyme®, Sanofi): producida a partir de células de ovario de hámster chino, aprobada en Europa y EEUU. Dosis: 1 mg/kg cada 14 días en infusión de al menos 120 minutos.

Desde mayo de 2023 se dispone de una nueva presentación, aprobada en Europa y EEUU:

-Pegunigalsidasa alfa (Elfabrio®, Amicus): una a-GAL A recombinante pegilada, producida a partir de cultivo de células vegetales procedentes de planta de tabaco, diseñada para conseguir una mayor estabilidad y biodisponibilidad, una vida media más prolongada y menor inmunogenicidad con respecto a las agalsidasas alfa y beta. Aprobada para adultos. Dosis testadas en los ensayos clínicos: 1 mg/kg cada 14 días en infusión de al menos 90 minutos (posología indicada en ficha técnica); y 2 mg/kg cada 4 semanas (pendiente de resultados clínicos para aprobación).

Agalsidasa alfa

-En 2001 se publicó un estudio fase III, que incluyó 26 pacientes, 14 tratados a dosis estándar de 0,2 mg/kg/14 días durante 24 semanas [73], que se continuó en un estudio de extensión hasta los 54 meses [74]. Se demostró un descenso de los depósitos de Gb3 en las células endoteliales capilares, pero no hubo una reducción significativa del contenido total de Gb3 en el tejido renal. La TSE no modificó la proteinuria y la media del filtrado glomerular estimado (FGe) descendió significativamente al final del periodo de estudio (FGe basal 88.4 ml/min/1.73 m² frente a 75.1 ml/min/1.73 m²) [74]. Este des-

censo se produjo fundamentalmente a expensas los pacientes que partían de una ERC grado 3.

-Posteriormente ha sido publicado un trabajo que analiza la función renal en 108 varones adultos con EF, mediante el análisis conjunto de tres subestudios prospectivos [75]. La media de FGe basal en el grupo tratado y control era de 84.5±25 y 85.9±29 ml/min/1.73 m² respectivamente. Se observó que la pérdida de FGe en los tratados (n=85) fue de -2.9 ml/min/1.73 m² frente a -7.0 ml/min/1.73 m² en el grupo placebo; aunque la TSE tampoco modificó la proteinuria y un valor superior a 1 g/24 horas fue factor pronóstico de progresión de ERC.

-En un estudio observacional del Fabry Outcome Survey (FOS) con 181 pacientes adultos (126 varones) tratados con agalsidasa alfa durante 5 años, se analizó la evolución del FGe en un subgrupo de 150 [76]. En los varones, la pérdida media de FGe anual fue de -2.17 ml/min/1.73 m² en estadio 2 de ERC y -3.0 ml/min/1.73 m² en estadio 3; mientras que en las mujeres fue de -0.85 y -1.01 ml/min/1.73 m² respectivamente. En los pacientes con hiperfiltración (FGe>130 ml/min/1.73 m²) el FGe tendió a decrecer hasta valores normales durante el tratamiento. No se incluyeron los pacientes que habían precisado diálisis durante el periodo de seguimiento y no se evaluó la proteinuria.

-Otros estudios observacionales con agalsidasa alfa han puesto de manifiesto que la TSE puede estabilizar la función renal en pacientes con ERC grado 2, pero no evita la progresión cuando existe ERC de grado 3-5 [77] [78].

Agalsidasa beta

-En 2001 fue publicado un estudio fase III que incluyó 58 pacientes, 29 tratados con dosis estándar (1 mg/kg/14 días) durante 20 semanas [79], y del que se realizaron estudios de extensión a los 11 [80], 36 [81] y 54 meses [82]. El tratamiento produjo una marcada reducción de los depósitos de Gb3 en riñón, piel y corazón. Los depósitos llegaron a un valor cercano a cero en las células endoteliales, mesangiales e intersticiales renales en el primer año de tratamiento, manteniéndose en controles posteriores. Sin embargo, en los podocitos, los depósitos de Gb3 no se aclararon en los primeros 12 meses, y sólo se redujeron en 4 de los 6 pacientes de los que se disponía el dato a los 54 meses de tratamiento. Durante este periodo, no hubo variaciones signifi-

cativas de la media del FGe, salvo 6 de los 58 pacientes (10%) que experimentaron deterioro de la función renal. La proteinuria no se modificó a lo largo del seguimiento, probablemente producida y mantenida por la lesión podocitaria que no se logró revertir con el tratamiento. Los principales factores de resistencia al tratamiento fueron una proteinuria >1 g/24 h y un porcentaje de esclerosis glomerular > 50 % pretratamiento.

-En pacientes con IRC establecida (EF avanzada) han sido evaluados los efectos renales, cardíacos y cerebrovasculares de la TSE con agalsidasa beta en un ensayo prospectivo, randomizado y controlado, en el que 51 pacientes fueron tratados y 31 recibieron placebo, con un FGe medio de 53 y 52.4 ml/min/1.73 m² respectivamente, y una mediana de seguimiento de 18,5 meses [83]. La proteinuria media no fue significativamente distinta entre ambos grupos al final del periodo de estudio. Sin embargo, el grupo de pacientes tratados presentó una reducción del riesgo de aparición de eventos renales (definidos como aumento de la creatinina mayor del 33%, diálisis o trasplante), cardíacos y/o cerebrovasculares respecto al control.

-Según datos del Fabry Registry, el principal factor de progresión de la ERC en los pacientes tratados con agalsidasa beta fue de nuevo la presencia de un cociente proteína/creatinina en orina mayor de 1 g/g al inicio el tratamiento [84].

-La importancia de la precocidad en el inicio de la TSE (tanto por la evolución de la función renal como por la prevención de complicaciones extra-renales) fue puesta de manifiesto en un estudio prospectivo que incluía 23 pacientes tratados con agalsidasa beta [85]. Se observó que en los pacientes con FGe >90 ml/min/1.73 m² la función renal permaneció estable y no presentaron eventos cardíacos ni cerebrovasculares, a diferencia del grupo que tenía un FG menor.

Comparación entre agalsidasas alfa y beta

-En un estudio “in vitro” que comparaba los efectos de agalsidasa alfa y agalsidasa beta en cultivo de fibroblastos humanos con EF y en células de ratones con ausencia de actividad a-GAL A, se observó que, a la misma dosis, la actividad enzimática específica de agalsidasa beta era mayor que agalsidasa alfa (3.24 mmol h⁻¹ mg proteína⁻¹ frente a

1.70 mmol h⁻¹ mg proteína⁻¹) [86]. Esta diferencia se atribuyó a que agalsidasa beta tiene 3 veces más manosa-6-fosfato que agalsidasa alfa, componente que favorece la entrada del enzima en las células y lisosomas repletos de Gb3 en EF.

-Estos datos coinciden con los de un estudio posterior en el que se comprobó que, a la dosis recomendada en ficha técnica, la actividad enzimática intracelular es proporcionalmente muy superior con agalsidasa beta que con agalsidasa alfa, obteniéndose una actividad determinada mediante el área bajo la curva de agalsidasa beta de 3.709 nmol/h/mg (2.517-4.900), frente a 396 nmol/h/mg (299-493) con agalsidasa alfa [87].

-En aparente contradicción con estos datos están los resultados de otro estudio en el que, a igual dosificación, ambas agalsidasas reducían de manera similar los depósitos de Gb3 en un cultivo de fibroblastos de piel de pacientes con EF [88].

-Vedder y cols. publicaron un estudio clínico comparativo cuyos resultados apoyan la similitud entre ambas formulaciones. De manera prospectiva y randomizada se administró agalsidasa alfa (18 pacientes) o agalsidasa beta (16 pacientes) a la misma dosis (0,2 mg/kg cada 14 días) con un seguimiento de 24 meses. No se observaron diferencias entre ambos tratamientos en ninguno de los parámetros estudiados: HVI, proteinuria, FGe, dolor neuropático y descenso de Gb3 plasmático y urinario [89].

-En otro trabajo, se analizaron los valores plasmáticos de lyso-Gb3 con tres pautas de TSE: agalsidasa alfa 0,2 mg/kg, agalsidasa beta 0,2 mg/kg y agalsidasa beta 1 mg/kg cada 2 semanas [63]. Con las 3 pautas se observó un descenso de lyso-Gb3 a los tres meses, cuyos valores se mantenían hasta el mes 12; si bien el descenso fue significativamente mayor con agalsidasa beta 1 mg/kg cada 2 semanas. Esto indica que, por un lado, ambas agalsidasas tienen una eficacia similar a igual dosis; y por otro, que la eficacia es mayor con la dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas.

-El efecto dependiente de la dosis se ve apoyado por otro trabajo en el que la reducción de la dosis de agalsidasa beta de 1 mg/kg/14 días durante 6 meses a 0,3 mg/kg/14 días hasta completar 18 meses, mantenía el aclaramiento de Gb3 tisular en algunos pacientes (70 %) mientras que en el resto era menor [90].

-En otro estudio se analizó el efecto de la dosis/frecuencia de administración en 11 varones con la forma clásica de la EF, que presentaron una mejoría en la progresión de la insuficiencia renal al pasar del tratamiento con agalsidasa 0,2 mg/kg cada 2 semanas a 0,2 mg/kg/semanal (de -8.0 a -3.3 ml/min/año, $p < 0,01$) [91].

-Como consecuencia del desabastecimiento de agalsidasa beta entre los años 2009 y 2012, se produjo un cambio de dosis en muchos pacientes. En este contexto, se realizaron 2 estudios observacionales en Alemania a 1 y 2 años de seguimiento, en los que se observó un empeoramiento de la función renal y de la proteinuria de los pacientes que pasaron de la pauta habitual de agalsidasa beta 1 mg/kg/14 días a dosis de agalsidasa beta de 0,3-0,5 mg/kg/14 días o cambiaron a agalsidasa alfa 0,2 mg/kg/14 días; mientras que estos cambios no se produjeron de manera significativa en los pacientes que mantuvieron su dosis inicial habitual [92] [93].

Por tanto, parece claro que una reducción de la dosis conlleva una menor actividad enzimática intracelular [94], lo que dificulta la eliminación de los depósitos tisulares de glucoesfingolípidos especialmente en los podocitos [95]. Resultados del Fabry Registry apoyan los beneficios de la dosis de 1 mg/kg/14 días sobre los eventos clínicos graves [96].

Pegunigalsidasa alfa y comparación con agalsidasas alfa y beta

Hasta la fecha sólo disponemos de estudios muy preliminares:

-En 2023 se publican los resultados del ensayo clínico de fase 1/2 con pacientes “naive” (no tratados), con seguimiento a 6 años con 1 mg/kg cada 2 semanas de pegunigalsidasa alfa. Se confirma una vida media plasmática de 80 horas significativamente mayor que agalsidasa alfa y beta, con parámetros de eficacia y seguridad similar a éstas [97] [98].

Posteriormente se han desarrollado 3 ensayos fase III:

-Estudio BALANCE [99]: estudio de no inferioridad con pegunigalsidasa alfa versus agalsidasa beta en pacientes con nefropatía por EF. 77 pacientes tratados con agalsidasa beta se randomizaron a mantener este tratamiento o cambiar a pegunigalsidasa alfa. A los dos años de seguimiento no se observó diferencia significativa en el descenso anual de FG, mejorando en ambos grupos (de -6,7 y -7,8

ml/min/1.73 m²/año basal con pegunigalsidasa alfa y agalsidasa beta a -2,5 y -2,2 ml/min/1.73 m²/año respectivamente). Los efectos secundarios y la inmunogenicidad tendieron a ser menores con pegunigalsidasa alfa. Actualmente está en marcha el estudio de extensión a 60 meses (NCT03566017).

-Estudio BRIDGE [100]: estudio que evaluó seguridad y eficacia al cambiar de agalsidasa alfa a pegunigalsidasa alfa. Después de un año de tratamiento con pegunigalsidasa alfa, la pendiente media del FGe mejoró en 4,7 ml/min/1,73 m²/año (de -5,9 a -1,2 ml/min/1,73 m²/año).

-Estudio BRIGHT (NCT 03180840): diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de pegunigalsidasa alfa a dosis de 2 mg/kg cada 4 semanas. Los resultados preliminares parecen sugerir que los pacientes con TSE cada 2 semanas podrían pasar con éxito a pegunigalsidasa alfa 2 mg/kg cada 4 semanas como una opción de tratamiento alternativa eficaz y segura, aunque actualmente esta posología no está incluida en la ficha técnica autorizada del producto, a la espera de resultados definitivos.

Respuesta inmune a la TSE

Es frecuente el desarrollo de anticuerpos frente a agalsidasa alfa y beta. En los estudios en fase 3 y su extensión [82] [74], un 90 % de los pacientes tratados con agalsidasa beta desarrollaron anticuerpos IgG, frente al 56% con agalsidasa alfa. Con el paso del tiempo, se produjo un descenso en la titulación de anticuerpos con las dos formulaciones, que llegaron a ser indetectables en algunos pacientes.

De los tres trabajos publicados que comparan la tasa de anticuerpos IgG frente a las dos agalsidasas a dosis equivalentes (0,2 mg/kg/14 días), en uno no había diferencias [89], mientras que en los otros dos la seroconversión era mayor con agalsidasa beta [63] [101]. La respuesta inmune se produce fundamentalmente en los varones [63] [101] [102] lo cual no es sorprendente, dado que, en éstos, a diferencia de las mujeres, la actividad enzimática suele ser nula, y por tanto, la proteína es desconocida para el sistema inmune.

Lo relevante desde el punto de vista clínico es conocer la repercusión que tienen estos anticuerpos sobre la eficacia de la TSE en la práctica clínica y, a día de hoy, no está claramente dilucidado. No obstante, hay evidencias de que pueden reducir su eficacia. Se ha demostrado que los anticuerpos

IgG inhiben la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos humanos y de células de ratones con EF [103], influyen negativamente en el aclaramiento de Gb3 de las células endoteliales cutáneas [104], reducen la eliminación urinaria de Gb3 [89] [101] y frenan la reducción de lyso-Gb3 plasmática [63]. Estos efectos negativos pueden ser compensados con el incremento de la dosis [63] [101]. Así, la administración de 1 mg/kg/14 días de agalsidasa beta produjo mayor reducción de los niveles plasmáticos de lyso-Gb3 que 0,2 mg/kg/14 días de agalsidasa alfa a pesar de tasas mayores de seroconversión con agalsidasa beta [91]. En el estudio de Vedder y cols. el tratamiento con agalsidasa alfa y agalsidasa beta a dosis de 0,2 mg/kg/14 días durante 12 meses no redujo la HVI de los pacientes con o sin seroconversión, mientras que agalsidasa beta a 1 mg/kg/14 días redujo significativamente la HVI tanto en los pacientes con anticuerpos como sin ellos [101].

Queda por dilucidar la teórica menor inmunogenicidad de pegunigalsidasa alfa en estudios futuros.

Las recomendaciones actuales aconsejan monitorizar la tasa de anticuerpos IgG en aquellos pacientes que inician TSE. Debe solicitarse una determinación basal; cada 3-6 meses durante los primeros 18 meses y después cada 6-12 meses hasta confirmar 2 resultados negativos consecutivos [105].

Efectos adversos

En los estudios en fase 3, la mayoría de los pacientes con agalsidasa beta y la mitad de los recibieron agalsidasa alfa, presentaron al menos un acontecimiento adverso durante todo el periodo de seguimiento [82] [74]. Estos efectos fueron en su mayoría leves, relacionados con la infusión y disminuían con el tiempo. Las reacciones infusionales frente a la TSE suelen ser fácilmente controlables mediante la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o dosis bajas de esteroides, así como con el aumento del tiempo de infusión.

Tratamiento con migalastat

Migalastat (Galafold®, Amicus) es una chaperona aprobada en Europa en 2016 y en EEUU en 2018 para tratar la EF. Dosis: 123 mg cada 48 horas v.o. (permaneciendo en ayunas desde 2 horas antes hasta 2 horas después de la toma). Edad >12 años. Contraindicado en embarazadas y con FG < 30 ml/min/1,73 m².

Las chaperonas farmacológicas son pequeñas mo-

léculas que mejoran el plegamiento de una proteína (en este caso a-GAL A), cambiando su conformación y mejorando su funcionalidad [87]. Como se deduce de su mecanismo de acción, no todos los pacientes con EF son candidatos para recibir chaperona. Para que funcione es necesario que exista cierta actividad enzimática residual, es decir, cierta cantidad de proteína a-GAL A codificada, sobre la que la chaperona pueda actuar. Los pacientes candidatos son los que presentan las conocidas como “mutaciones susceptibles”, que se dan en torno a un 30-40% de los pacientes con EF. Estas son aquellas mutaciones “missense” que codifican de manera errónea, pero finalmente codifican una proteína (frente a las variantes “nonsense” caracterizadas por no codificar proteína). En la ficha técnica de Galafold® se pueden consultar qué mutaciones son susceptibles (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151082001/FT_1151082001.html).

-En un ensayo clínico fase III publicado en agosto de 2016, que comparó migalastat con placebo, se comprobó que mejoraba la HVI y los síntomas gastrointestinales. Sin embargo, aunque reducía los depósitos renales de glucoesfingolípidos, la pendiente de descenso del FG no se modificó de manera significativa [106].

-En diciembre de 2016, se publica el estudio ATTRACT, que compara migalastat con pacientes que previamente estaban en tratamiento con agalsidasa alfa a dosis 0.2 mg/kg/día o agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg/día. Tras 18 meses de seguimiento no hubo diferencias en la evolución de la función renal en ninguno de los dos grupos, mientras que la HVI se redujo en el grupo tratado con migalastat y no se modificó en el grupo que continuó con la TSE [107].

A día de hoy, no está claro el efecto a largo plazo de la terapia con chaperona, dado que la evidencia de que disponemos se limita a ensayos fase III y a un pequeño número de estudios observacionales [108].

En los distintos estudios con migalastat apenas se notificaron efectos secundarios distintos de los del grupo placebo [106] [107].

Como ya se dijo previamente, es importante monitorizar cada 6 meses los niveles de LysoGb3 en los pacientes que reciben chaperona.

Cuando iniciar o retirar el tratamiento

con TSE/migalastat

Varias razones avalan la necesidad del inicio precoz del tratamiento específico:

1.-La proteinuria, una vez presente, no se reduce con la TSE [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [73] [74] [75].

2.-La proteinuria $>1\text{g}/24\text{ h}$ es un factor pronóstico independiente de progresión de la ERC [82] [83] [84] [75].

3.-La disminución del FG es un factor de mal pronóstico desde estadios iniciales (ERC grado 2) y la TSE puede retrasar, pero no detener la progresión de la ERC si el porcentaje de esclerosis glomerular es mayor del 50 % [81] [82] [84],

4.-La ERC en la EF es un factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardio y cerebrovasculares [48], y en los pacientes con nefropatía, la TSE reduce el riesgo cardiovascular [83] [85].

5.-Algunas observaciones de casos aislados indican que la TSE disminuye e incluso revierte la albuminuria incipiente en niños [109].

Según las últimas recomendaciones [64] [110]:

1.- La TSE debe iniciarse en todo varón asintomático con la forma clásica de EF desde el mismo momento en que se diagnostique (idealmente desde antes de la edad adulta). Las mujeres, independientemente del fenotipo, y los varones con formas no clásicas deben ser tratados tan pronto como aparezcan signos clínicos de afectación renal, cardíaca o cerebral.

2.- La retirada de la TSE ha sido un asunto muy debatido en comités de expertos, sin que se haya establecido un consenso unánime. Puede plantearse en los pacientes con expectativa de vida inferior a 1 año; en aquellos con deterioro cognitivo, cuando la única indicación para el TSE es el dolor neuropático; o en pacientes con afectación renal avanzada con afectación cardíaca severa concomitante sin opción a trasplante. Por último, debe proponerse la suspensión de TSE en pacientes no adherentes al tratamiento, que no acuden regularmente a las visitas médicas.

El grupo de expertos señala que estas recomendaciones pueden ser usadas como referencia para el inicio o suspensión de la TSE, aunque la decisión final debe individualizarse. También advierten que son necesarios estudios colaborativos futuros para

optimizar estas recomendaciones.

La nefropatía por EF no recurre en el trasplante renal y la supervivencia del injerto a 5 años es similar a la del resto de los pacientes. Sin embargo, la supervivencia del enfermo es significativamente menor por las complicaciones cardiovasculares. En estos pacientes, está indicada la TSE para el alivio de algunos síntomas, como el dolor neuropático. No está claramente establecido el beneficio en reducción de morbi-mortalidad cardio y cerebrovascular [111]. Algunos estudios han demostrado estabilización o descenso en la progresión de la HVI, tanto en pacientes en diálisis como trasplantados [112] [113]. No obstante, el escaso número de casos y la ausencia de grupo control limitan la validez de estos resultados [114]. En cualquier caso, el tratamiento es bien tolerado tanto en los pacientes con trasplante renal como en diálisis peritoneal o hemodiálisis [113] [114] [115] [116].

7. CONCLUSIONES

La nefropatía en la EF es una causa importante de morbilidad y de muerte prematura por eventos cardio y cerebrovasculares en los varones con la afectación clásica, en determinadas formas atípicas de la enfermedad (formas de presentación clínica incompleta y tardía) y en una proporción variable de mujeres heterocigotas.

La proteinuria $>1\text{ g}/24\text{ horas}$, el porcentaje de esclerosis glomerular, la HTA y el descenso del FG en el momento del diagnóstico son factores predictores de progresión de ERC.

La prevalencia de la nefropatía por la EF es muy superior a la que se pensaba hace unos años, sobre todo por la existencia de las formas atípicas, difícilmente reconocibles. Dada la importancia del diagnóstico precoz, deben fomentarse programas de detección desde las consultas de Nefrología para que se contemple como diagnóstico diferencial sobre todo en aquellos casos con proteinuria no filiada.

El diagnóstico en varones requiere de una medida inicial de la actividad de a-GAL A, pero en las mujeres debe solicitarse directamente el estudio genético. Ante casos de duda será precisa la biopsia renal como confirmación del diagnóstico.

Estos enfermos se beneficiarán de las medidas universales para la ERC, pero además se dispone de una terapia específica, ya sea con agalsidasas (a-GAL A recombinantes: agalsidasa alfa, beta o

la recientemente comercializada pegunigalsida (alfa) o con la chaperona migalastat, que deberá individualizarse en cada caso. El tratamiento debe instaurarse de forma precoz una vez diagnosticado el caso, con objeto de retrasar en la medida de lo posible la progresión de la nefropatía y la aparición de eventos cardio y cerebrovasculares.

8. PUNTOS CLAVE:

1.- La EF se produce por el déficit del enzima lisosomal α -galactosidasa A, que origina el depósito de glucoesfingolípidos en los vasos y otros tejidos. Se transmite ligada al cromosoma X. La padecen los varones (hemicigotos) y un porcentaje significativo de mujeres heterocigotas.

2.-La expresión fenotípica es variable y oscila entre las formas con afectación multisistémica y manifestaciones clínicas desde la infancia, y otras formas tardías (atípicas) generalmente incompletas con cardiopatía, nefropatía y accidentes vasculares como afectaciones más importantes.

3.- En la patogenia de la enfermedad es característica la afectación vascular con disfunción endotelial, engrosamiento de la íntima-media de la pared arterial, lo que genera un estado protrombótico y mayor riesgo cardiovascular.

4.- Su prevalencia es muy superior a la que clásicamente se asumía hace unos años, como se ha puesto de manifiesto mediante estudios dirigidos en pacientes con ERC, HVI, o accidentes cerebrovasculares de origen desconocido.

5.- Es de suma importancia el diagnóstico y tratamiento precoces para frenar la evolución de la nefropatía y prevenir el riesgo cardiovascular de estos pacientes. La proteinuria > 1 g/ 24 horas, y el descenso del FG en el momento del diagnóstico son factores predictores negativos de progresión y de respuesta al tratamiento.

6.- Aparte de las medidas generales para toda ERC (especialmente el uso de BSRAA y probablemente el de ISGLT2) debe aplicarse la terapia específica con agalsidasas recombinantes o migalastat, que deberá individualizarse en cada caso.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Arends M, Wanner C, Hughes D et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Dec; [Epub ahead of print], PMID: 27979989

2. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 184-192.

3. Mehta A, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Metha A Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236-242.

4. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther* 2009; 122: 65-77.

5. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008; 64: 550-555

6. Laney DA, Peck DS, Atherton AM et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review *Genet Med* 2015; 17:323-330.

7. Costanzo L, Buccheri S, Capranzano P, et al. Early cardiovascular remodeling in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 109-116.

8. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A et al: X chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin.Genet* 2016; 89: 44-54.

9. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102-2111.

10. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112-128.

11. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S et al. Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1600-1607.

12. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA et al. European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43: 347-352.

13. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 68-78.

14. Nakao S, Kodama C, Takenaka T et al. Fabry

disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a ζ renal variant ζ phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 801-807.

15. Herrero JA. Nefropatía por la enfermedad de Fabry. *Nefrología* 2011; Sup Ex 2: 88-96.

16. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA et al. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010; 47: 217-222.

17. Schaefer RM, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. A systematic review of available evidence. *Drugs* 2009; 69: 2179-2205.

18. Trimarchi H. The kidney in Fabry disease. More than mere sphingolipids overload. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016; 4:1-5.

19. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 741-748.

20. Altarescu G, Moore DF, Pursley R et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. *Stroke* 2001; 32:1559-1562.

21. Lloyd-Evans E, Pelled D, Riebeling C et al. Glucosylceramide and glucosylsphingosine modulate calcium mobilization from brain microsomes via different mechanisms. *J Biol Chem* 2003; 278: 23594-23599.

22. Pelled D, Lloyd-Evans E, Riebeling C et al. Inhibition of calcium uptake via the sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in a mouse model of Sandhoff disease and prevention by treatment with N-butyldeoxynojirimycin. *J Biol Chem* 2003; 278:29496-29501.

23. Kaneski CR, Moore DF, Ries M et al. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology* 2006; 67: 2045-2047.

24. Shen JS, Meng XL, Moore DF et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 163-168.

25. Shu L, Park JL, Byun J et al. Decreased nitric oxide bioavailability in a mouse model of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1975-1985.

26. Barbey F, Brakch N, Linhart A et al. Increased

carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2006; 95: 63-68.

27. Rombach SM, Twickler TB, Aerts JM et al. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 99-108.

28. Barbey F, Brakch N, Linhart A et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 839-844.

29. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 2812-2817.

30. Sanchez Niño MD, Sanz AB, Carrasco S et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1797-1802.

31. Lee MH, Choi EN, Jeon YJ, et al. Possible role of transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in Fabry disease nephropathy. *Int J Mol Med*. 2012;30:1275-1280.

32. Sanchez-Niño MD, Carpio D, Sanz AB et al. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. *Hum Mol Genet*. 2015;24:5720-5732.

33. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A et al. Increased urinary CD80 excretion and podocyturia in Fabry disease. *J Transl Med*. 2016; 14: 289.

34. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A et al. Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry adult patients. *J Nephrol* 2016; 29: 791-797.

35. Ito S, Ogura M, Kamei K, Matsuoka K, Warnock DG. Significant improvement in Fabry disease podocytopathy after 3 years of treatment with agalsidase beta. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1369-1373.

36. Biancini GB, Jacques CE, Hammerschmidt T et al. Biomolecules damage and redox status abnormalities in Fabry patients before and during enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta* 2016;461:41-46.

37. 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.

38. Montserrat L, Gimeno J, Blanes JR, Marin F et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2399-2403.
39. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995: Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Supl 7): S4-S20.
40. Thadhani R, Wolf M, West ML et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61: 249-255.
41. Herrera J, Miranda CS. Prevalence of Fabry disease within hemodialysis patients in Spain. *Clin Nephrol* 2014; 81: 112-120.
42. Saito O, Kusano E, Akimoto T et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 284-293.
43. Sayilar EI, Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. *Clin Nephrol* 2016; 85: 165-172
44. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inher Metab Dis* 2006; 29:106-111.
45. Trimarchi H, Karl A, Raña MS, et al. Initially nondiagnosed Fabry disease when electron microscopy is lacking: the continuing story of focal and segmental glomerulosclerosis. *Case Rep Nephrol Urol.* 2013; 3:51-57.
46. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E et al, Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2168-2177.
47. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG et al. Natural history of Fabry renal disease. Influence of α -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122-138.
48. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 769-775.
49. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A et al. Prognostic Indicators of Renal Disease Progression in Adults with Fabry Disease: Natural History Data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 2220-2228.
50. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750-760.
51. 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: 769-775.
52. Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 671-677.
53. Del Pino MD, Ortiz A, Torra R, Hernandez D. Prefine Plan: Strategic plan for Fabry disease in Nefrology. *Nefrología* 2016; 36: 376-380.
54. Herrero JA, García Vinuesa MS, García Martín F et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with chronic renal disease not receiving renal replacement therapy. Preliminary report of a multicenter study. *Clinical Therapeutics* 2007; 29 (Suppl A): S21.
55. Castilhos CD, Mezzalana J, Goldim MP et al, Determination of the lysosomal hydrolase activity in blood collected on filter paper, an alternative to screen high risk populations. *Gene* 2014; 536:344-347.
56. Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 505-517.
57. Palaiodimou L, Kokotis P, Zompola C et al. Fabry Disease: Current and Novel Therapeutic Strategies. A Narrative Review. *Curr Neuropharmacol* 2023;21(3):440-456.
58. Svarstad E, Marti HP: The changing landscape of Fabry disease, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 15 (4): 569–576.
59. Burlina A, Brand E, Hughes D et al. An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023; 139: 1-13.

60. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52; 262-268.
61. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ et al. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab*. 2016 Oct 19.
62. Braun F, Blomberg L, Brodesser S et al. Enzyme replacement therapy clears Gb3 deposits from a podocyte cell culture model of fabry disease but fails to restore altered cellular signaling: *Cell. Physiol. Biochem*. 2019; 52 (5) :1139–1150.
63. Van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 70-76.
64. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123:416-427.
65. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB: Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Supl. 2): 134-8.
66. Liu Y, Xie H, Lin H, et al. Coexistence of Fabry Disease and membranous Nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2016; 10:48-50.
67. Hanaoka, Hironari, et al. A rare association between Fabry's disease and granulomatosis with polyangiitis: a potential pathogenic link. *BMC nephrology*, 2014;15.1:1.
68. Blanco J, Herrero JA, Arias LF et al. Renal variant of Anderson-Fabry disease and bilateral renal cell carcinoma. *Pathology Research and Practice* 2005; 200: 857-860.
69. Bracamonte ER, Kowalewska J, Starr J et al : Iatrogenic phospholipidosis mimicking Fabry disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):844.
70. Pinto E, Vairo F, Pichurin PN et al: Nail-patella-like renal disease masquerading as Fabry disease on kidney biopsy: a case report: *BMC Nephrol*. 2020;21(1):341.
71. Paim-Marques L, Joel de Oliveira R, et al. Multidisciplinary Management of Fabry Disease: Current Perspectives 2022; 15:485-489.
72. Wannera C, Arad M, Baronc R et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018; 124:189-203.
73. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-2749.
74. Schiffmann R, Ries M, Timmons M et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 345-354.
75. West M, Nicholls K, Mehta A et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 1132-1139.
76. Mehta A, Beck M, Elliott P et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 1986-1996.
77. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* 2006; 66: 77-84.
78. Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ et al. Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 481-484.
79. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-15.
80. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1933-1946.
81. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65-74.
82. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1547-1557.

83. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77-86.
84. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1042;1049.
85. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1216-1221.
86. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 180-188.
87. Johnson FK, Valenzano K, Castelli J. Comparison of integrated white blood cell alpha-galactosidase A activity exposure between every-other-day orally administered migalastat and biweekly infusions of agalsidase beta or agalsidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2016; 117:S63.
88. Blom D, Speijer D, Linthorst GE et al. Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of editing of human alpha-galactosidase A mRNA. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 23-31.
89. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *Plos ONE* 2; e 598. doi:10.1371/journal.pone.0000598, 2007.
90. Lubanda JC, Anijalg E, Bzdúch V et al. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med* 2009; 11: 256-264.
91. Schiffmann R J, Askari H, Timmons M et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1576-1583.
92. Weidemann F, Krämer J, Duning T et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction versus Treatment Switch. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 837-849.
93. Lenders M, Canaan-Kuhl S, Krämer J et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch; 2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 952-962.
94. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Diagnosis and treatment of Fabry disease. *Med Clin (Barc)* 2016. [Epub ahead of print]. PMID: 27912900
95. Tondel C1, Bostad L, Larsen KK et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 137-148.
96. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016; 53:495-502.
97. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inher Metab Dis* 2019; 42(3), 534-544.
98. Hughes D, Gonzalez D, Maegawa G et al. Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter extension study in adult patients with Fabry disease. *Genet Med* 2023; 25: 1-11.
99. Wallace EL, Goker-Alpan O, Wilcox WR et al. Head to head trial of pegunigalsidase alfa versus agalsidase beta in patients with Fabry disease and deteriorating renal function: results from the 2-year randomised phase III BALANCE study. *J Med Genet* 2023;0: 1-11.
100. Linhart A, Dostalova G, Nicholls K et al. Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2023; 18:332.
101. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 319-325.
102. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP et al. Anti-a-galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: Data from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 105: 443-449.
103. Ohashi T, Iizuka S, Ida H et al. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 313-318.

104. Bénichou B, Goyal S, Sung C et al. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 4-12.
105. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2022; 137:49-61.
106. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016; 375: 545-555.
107. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2016; 53:634-641.
108. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C et al. Treatment of Fabry's disease with migalastat: outcome from a prospective observational multicenter study (FAMOUS). *Clin. Pharmacol. Ther* 2020 ;108 (2): 326–337.
109. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010; 156: 832-837.
110. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10:36.
111. Shah T, Gill J, Malhotra N et al. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87: 280-285.
112. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006; 8: 539-548.
113. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1628-1635.
114. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM et al. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 379-385.
115. Cybulla M, Walter KN, Schwarting A et al. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl Int* 2009; 22: 475-481.
116. Koch HG, Oliveira JP et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1279-1282.