
Nefropatía por Enfermedad de Fabry. Rol del nefrólogo y variables clínicas asociadas al diagnóstico.



Autores:

Jaurette S ^{1,2,5},
Antongiovanni N ^{3,5},
Perretta F ^{4,5}.

NEFROPATÍA POR ENFERMEDAD DE FABRY.VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADAS.

Autores:

Jaurretche S^{1,2,5}, Antongiovanni N^{3,5}, Perretta F^{4,5}.

(1) Centro de Neurociencias Los Manantiales, Grupo Gamma Rosario, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

(2) Cátedra de Biofísica y Fisiología, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Argentina.

(3) Centro de Infusión y Estudio de Enfermedades Lisosomales del Instituto de Nefrología Clínica Pergamino, Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

(4) Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Enrique Erill de Escobar, Belén de Escobar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

(5) GINEF Argentina (Grupo de Investigación Nefrológica en la Enfermedad de Fabry).

Autor de correspondencia:

Sebastián P.A. Jaurretche. Centro de Neurociencias Los Manantiales, Grupo Gamma Rosario. Córdoba 2589. C.P: 2000. Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina. TE: 54-341-242214. sebastianjaurretche@hotmail.com.

RESUMEN:

Introducción: La nefropatía es una de las complicaciones mayores de la Enfermedad de Fabry (EF). Su detección temprana es de interés, ya que los tratamientos específicos para la EF son más eficaces en estadios precoces. La nefropatía por EF ha sido estudiada por bio-marcadores moleculares y tisulares. Los mismos poseen desventajas que dificultan su uso rutinario. El propósito del presente trabajo es describir el rol del nefrólogo en el diagnóstico de la EF y las variables clínicas asociadas a nefropatía en pacientes afectados. Resultados: Se estudiaron 72 pacientes (media: 26.263 años, DS: 16.482), 30 (41.6%) varones y 42 (58.4%) mujeres. 27 pediátricos y 45 adultos. Se detectaron 14 “casos índice”, el 50% diagnosticados por nefrólogos. Nefropatía fue hallada en 44 pacientes (61%), 6 pediátricos y 38 adultos. Conclusiones: Dos tipos de variables clínicas se asociaron a nefropatía: i) compromiso del SNP ($p < 0.001$), angiokeratomas ($p < 0.001$) y compromiso auditivo ($p 0.01-0.001$), siendo éstas manifestaciones clínicas del fenotipo más severo de la EF; y ii) cardiopatía estructural ($p 0.01-0.001$) y compromiso del SNC ($p 0.05-0.01$), que son complicaciones mayores, responsables de la morbilidad aumentada y la menor expectativa de vida. Ambos tipos de variables no son manifestaciones tempranas de la EF. La asociación de manifestaciones clínicas como variables de relación a nefropatía podría significar el reconocimiento en etapas tardías del daño renal. La detección de nefropatía en etapas tempranas debería continuar en la búsqueda de bio-marcadores correlacionados a cambios histológicos precoces, única manera de poder realizar intervenciones terapéuticas capaces de modificar el pronóstico de los pacientes afectados por la EF.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, nefropatía, proteinuria, diagnóstico temprano.

ABSTRACT:

Introduction: Nephropathy is a major complication of Fabry disease (FD). Early detection is of interest, because specific treatments for FD are more effective in early stages. FD nephropathy has been studied by bio-molecular and tissue markers. They have disadvantages that hinder their routine use. The aim of this work is to describe the role of nephrologist in the diagnosis of FD and the clinical variables associated with nephropathy in affected patients. Results: 72 patients were studied (average: 26,263 years, SD: 16,482), 30 (41.6%) men and 42 (58.4%) women. 27 pediatric and 45 adults. There were detected 14 “index cases”, 50% diagnosed by nephrologists. Nephropathy was found in 44 patients (61%), 6 pediatric patients and 38 adults. Conclusions: Two types of clinical variables were associated with nephropathy: i) PNS compromise ($p < 0.001$), angiokeratomas ($p < 0.001$) and auditory compromise ($p 0.01-0.001$), these being clinical manifestations of the most severe FD phenotype; and ii) structural heart disease ($p 0.01-0.001$) and CNS involvement ($p 0.05-0.01$), which are major complications, responsible for increased morbidity and mortality and lower life expectancy. Both types of variables are not early manifestations of FD. The association of clinical manifestations as variables related to nephropathy could mean the recognition in late stages of kidney damage. Detection of nephropathy in early stages should continue in the search for bio-markers correlated to early histological changes, the only way to be able to perform therapeutic interventions capable of modifying the prognosis of FD patients.

Key words: Fabry disease, nephropathy, proteinuria, diagnosis.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de Fabry (EF, OMIM 301500) es una enfermedad por depósito lisosomal (EDL). Este grupo de enfermedades incluye al menos 50 entidades hereditarias de baja frecuencia, originadas por un error congénito del metabolismo, secundario a un defecto mono-génico específico, que conduce a la deficiencia en la actividad de una enzima lisosomal¹. Dicha deficiencia produce el acúmulo de sustratos no metabolizados primariamente, en los lisosomas y luego, progresivamente, en otros compartimientos celulares^{1,2}.

En la EF, la ausencia o deficiencia de la enzima α -galactosidasa-A (α -gal-A, EC 3.2.1.22), produce la acumulación multi-sistémica de glicoesfingolípidos complejos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3), desde etapas fetales de la vida².

La incidencia reportada de la EF se encuentra en el rango de 1 caso por cada 476.000 a 1 caso por cada 117.000 nacidos vivos en la población general², aunque screening neonatales en Italia y Taiwán han reportado resultados mayores^{3,4} hasta 1 caso por cada 875 en varones y 1 caso por cada 399 mujeres respectivamente. Los estudios de prevalencia en poblaciones susceptibles informan valores de 0,33 % en varones y de 0,1 % en mujeres con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) de etiología desconocida⁵.

El depósito anormal de sustrato no metabolizado afecta prácticamente a todos los tejidos y órganos de la economía, pero es más predominante en el endotelio, peritelio y células musculares lisas de los vasos sanguíneos, junto con las células epiteliales renales, los cardio-miocitos y células neurales². Como consecuencia del almacenamiento lisosomal de Gb3, se desencadena una cascada de fenómenos deletéreos, entre los que se encuentran, el compromiso del metabolismo energético, injuria de pequeños vasos, disfunción de canales iónicos en células endoteliales, aumento del estrés oxidativo, alteraciones de la autofagia, isquemia y su resultado final, la fibrosis tisular^{2,6}.

Lyso Gb3, una molécula de Gb3 deacilada, producto del metabolismo de Gb3, se encuentra elevada en pacientes con EF. Entre sus efectos conocidos se reconocen: i) inhibición de la actividad enzimática α -gal-A, ii) liberación local de mediadores químicos de daño glomerular e iii) inducción de proliferación vascular, con engrosamiento del complejo íntima-media arterial^{7,8,9} (Figura 1).

En riñón, los depósitos progresivos de Gb3 afectan células tubulares, glomerulares (incluidos los podocitos), endoteliales y musculares lisas vasculares. Esto ha sido demostrado en biopsias renales de pacientes aún sin manifestaciones clínicas de compromiso renal^{10,11} (figura 2).

Los primeros síntomas de la EF se expresan durante la niñez, con acroparestesias, crisis de dolor neuropático en los cuatro miembros, hipohidrosis, dolor abdominal recurrente, diarrea, náuseas y saciedad precoz, asociados a angiokeratomas. Durante la adolescencia se agregan córnea verticilada, manifestaciones disautonómicas y disminución de la capacidad auditiva. Llegada la adultez,

se desarrolla enfermedad renal, cardíaca y cerebrovascular, con morbimortalidad aumentada y disminución de la expectativa de vida comparada con la población general².

Hasta el año 2001 se describió la falla renal como la principal causa de muerte en la EF¹². Posteriormente, se reportó que la principal causa de muerte es la cardiovascular en un 57% de los casos, que los pacientes que mueren por causa cardiovascular habían recibido previamente terapia dialítica y habían sido diagnosticados en forma tardía¹³. Por esta razón, la investigación de la nefropatía en los pacientes con EF, sus mecanismos, evolución y tratamiento, ha sido un tema de relevancia entre expertos^{14,15,16,17,18,19,20}. Dentro de ese campo de investigación, la detección temprana de la nefropatía ha sido de interés, debido a que, los tratamientos específicos para la EF, son más eficaces en estadios precoces de daño renal, disminuyendo su eficacia en etapas avanzadas, principalmente debido al desarrollo de fibrosis tisular^{6,21}.

La evaluación de la nefropatía por EF ha sido estudiada por bio-marcadores, tanto moleculares como tisulares^{17,22,23,24}. Los mismos poseen ventajas y desventajas para su utilización en la práctica habitual; ente las últimas, la escasa accesibilidad de los métodos de alta complejidad en algunas áreas geográficas y las complicaciones de los métodos invasivos dificultan su uso rutinario²⁵. El propósito del presente trabajo es describir el rol del especialista en nefrología en el diagnóstico de la EF y las variables clínicas asociaciones a nefropatía en pacientes afectados. Se propone además, un modelo estadístico capaz de predecir con validez dichas asociaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño transversal con recolección de datos retrospectivos. Datos preliminares del presente estudio han sido previamente publicados²⁶.

Se reclutaron pacientes con diagnóstico probable de EF desde Junio de 2007 a Setiembre de 2017 de tres centros de referencia en Argentina: i) Centro de Neurociencias Los Manantiales, Grupo Gamma Rosario, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina. ii) Centro de Infusión y Estudio de Enfermedades Lisosomales del Instituto de Nefrología Clínica Pergamino, Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina. iii) Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Enrique Erill de Escobar, Belén de Escobar, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Fueron incluidos pacientes con diagnóstico confirmado de EF por estudio genético y dosaje enzimático α -gal-A. Criterios de exclusión: pacientes con nefropatía de otra etiología diferente a la EF. Criterios de eliminación: pacientes con criterio de inclusión que se nieguen a participar del estudio o que presenten alguna complicación durante la realización del mismo. Mutaciones patogénicas del gen GLA fueron detectadas por estudio genético, mediante secuenciación directa y MPLA^{27,28}. Dosaje de actividad α -gal-A se realizó por método fluorométrico²⁹, se consideró normal o disminuido por encima y por debajo de 4.0 nmol/h/l, respectivamente. Creatinina en plasma y orina fue determinada por electro-quimio-luminiscencia Roche Diagnostics. El FGe se calculó con ecuación de Schwartz y CKD-EPI en pacientes menores y mayores de 21 años respectivamente^{30,31}. Para estadificar el FGe se utilizó la clasificación Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline 2013 (KDIGO)³². Micro-albuminuria por método inmunoturbidimétrico Roche Diagnostics³³. Albuminuria y proteinuria por método colorimétrico Roche Diagnostics³⁴. El cociente albúmina/creatinina y proteínas/creatinina en orina fue utilizado para estimar la excreción urinaria de proteínas en 24 Hs. Valores de 0 a 30 fueron considerados normales, de 30 a 300 albuminuria y mayor a 300 proteinuria, en al menos dos muestras de orina^{33,34}. Nefropatía en adultos se definió por: i) albuminuria o proteinuria, y/o ii) FGe menor a 90 ml/min/1.73 m², y/o iii) antecedente de requerimiento de terapia de reemplazo de función renal mediante diálisis o trasplante. Nefropatía en pacientes pediátricos se definió por la presencia de excreción urinaria de proteínas aumentada (albuminuria o proteinuria). No se consideraron los cambios del FGe por las limitaciones que posee el cálculo del FGe con fórmulas que utilizan creatinina en pacientes pediátricos³⁵. Se determinó la proporción de casos índices diagnosticados por especialista en nefrología. Se utilizaron las definiciones clásicas de factores de riesgo cardiovascular³⁶. Compromiso del SNP fue considerado por la presencia de dolor neuropático típico de EF o alteraciones del test QST³⁷. Compromiso digestivo fue determinado por la presencia de dolor abdominal, diarrea recurrente, náuseas o saciedad precoz en relación a ingesta copiosa sin otra causa distinta a la EF^{2,38}.

Córnea verticilata fue evaluada mediante examen oftalmológico con lámpara de hendidura^{2,39}. Angiokeratomas fueron evaluados por dermatólogo especialista en EF². Alteraciones auditivas fueron evaluadas por logo-audiometría². El compromiso cardíaco fue diferenciado en *i)* arritmias y *ii)* cardiopatía estructural, por presentarse ambas alteraciones en la edad pediátrica y adulta, de manera diferencial, en los pacientes afectados. Arritmias fue definido por la presencia de alteraciones electrofisiológicas en ECG de 12 derivaciones. Cardiopatía estructural se definió por la presencia de hipertrofia del VI en ecocardiograma DOPPLER color y/o imágenes típicas en RMN cardíaca con gadolinio^{2,40}. Compromiso del SNC se definió por el antecedente de Stroke y/o imágenes típicas en RMN cerebral asintomáticas^{2,41}.

Análisis estadístico: Variable dependiente: nefropatía. Variables independientes: sexo, edad, actividad α -gal-A, compromiso del SNP, compromiso gastro-intestinal, córnea verticilata, angiokeratomas, alteraciones auditivas, arritmias, cardiopatía estructural, compromiso del SNC, HTA y tabaquismo. Los datos fueron procesados en una base SPSS Statistics 20. Para determinar la asociación entre variables nominales se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con datos organizados en tablas de contingencia. No se utilizó factor de corrección de Yates por contar con una muestra mayor a 40, ni test exacto de Fisher por frecuencias esperadas mayor a 5. Se trabajó con intervalo de confianza del 95 %. Para el cálculo de p se utilizó tabla de distribución de Chi cuadrado según grado de libertad. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados de significancia estadística para rechazar la hipótesis nula. Para evaluar la asociación entre variables se utilizó análisis de regresión logística binaria multivariante. Se incluyeron para la construcción del modelo de regresión las variables con significancia estadística y se decidió además incluir la variable edad. La bondad del ajuste del modelo logístico se evaluó mediante el estadístico $-2 \log$ del coeficiente de verosimilitud. Se estimaron el número de iteraciones del modelo. Para las tres variables consideradas factores de exposición, actividad α -gal-A, HTA y tabaquismo, se calculó el Odds ratio.

El estudio fue aprobado por cada comité de ética local. Los pacientes mayores de edad firmaron el consentimiento informado. Los menores de edad dieron su asentimiento y firmó el consentimiento informado su tutor o representante legal de acuerdo a la normativa local.

RESULTADOS:

Se estudiaron 72 pacientes con diagnóstico confirmado de EF, (media: 26.263 años, DS: 16.482), 30 (41.6 %) varones y 42 (58.4 %) mujeres. Se incluyeron 27 pacientes pediátricos y 45 adultos.

Fueron encontrados 13 genotipos: E398X, L415P, c886A>G, L106R, c.680G>A, A292T, c.448.delG, R363H, C382Y, R301Q, D109G, del 3 & 4 exons, W81X, todas mutaciones patogénicas del gen GLA. Se estudiaron 14 pacientes “caso índice”, todos adultos. El 50% de los mismos fueron diagnosticados por especialista en Nefrología, 14.5% por Cardiólogo, 14.5% por Dermatólogo, y los restantes, 7% por cada especialidad, Neurología, Reumatología y Genetista. El gráfico 1 muestra la distribución de frecuencias. De los 12 casos índices varones 11 pacientes presentaron daño renal (5 pacientes con ERCT). Las dos mujeres caso índice no presentaron daño renal.

Nefropatía fue hallada en 44 pacientes (61,1%), 6 pediátricos y 38 adultos. La media de FGe en la población pediátrica fue 115.814 ml/min/1.73m² (DS: 20.873) y en adultos 80.631 ml/min/m² (DS: 42.226). La tabla 2 muestra la distribución de frecuencias de FGe según estadio KDIGO.

Tabaquismo e HTA fueron los únicos factores de riesgo cardiovascular presente en la población estudiada. La distribución de frecuencias y asociación entre la nefropatía y las variables independientes se muestran en la tabla 1. Valor de -2 log del coeficiente de verosimilitud final: 65.845, excede el valor crítico de *Chi*². El resumen del modelo con el número de iteraciones del mismo se encuentra en la tabla 2. La tabla 3 muestra los valores de Odds ratio calculados para los factores de exposición α -gal-A disminuida, HTA y tabaquismo.

DISCUSIÓN:

La nefropatía es una de las complicaciones mayores en la EF²⁶. Se caracteriza por proteinuria y disminución progresiva del FGe^{2,26}. La disminución del FGe a través del tiempo se encuentra en relación directa al grado de proteinuria y, sin intervención terapéutica, es más pronunciada en pacientes con FGe inicial menor a 60 ml/min/1.73m²⁴². En nuestra población, un 18% de los pacientes presentó FGe menor a 60 ml/min/1.73m² al momento del diagnóstico. La HTA y el sexo masculino han sido descriptos como factores de riesgo de nefropatía en los pacientes con EF⁴². Nuestros resultados muestran significancia estadística para HTA y no para sexo masculino en dicha asociación (tabla 1). Por la progresión de la nefropatía por EF, los varones afectados presentan ERCT con requerimiento de terapias de reemplazo de función renal (TRR) a la edad media de 42 años⁴³, dato que coincide con la edad de ingreso a diálisis de todos nuestros pacientes con ERCT estudiados.

En la nefropatía por EF se asume que el daño inicial es producido por el depósito anormal de sustrato no metabolizado, Gb3 y sus metabolitos^{2,44}. Esto conduce a una cascada de fenómenos que incluyen el compromiso del metabolismo energético, injuria de pequeños vasos, disfunción de canales iónicos en células endoteliales, aumento del estrés oxidativo, alteraciones de la autofagia, isquemia y su resultado final, la fibrosis tisular^{2,6,20}. Lyso- Gb3, principal metabolito de Gb3, a las concentraciones plasmáticas encontradas en los pacientes con EF, induce TGF-β1 autocrina y señales Notch-1 en los podocitos, de manera similar a la respuesta podocitaria a las concentraciones elevadas de glucosa^{8,44,45}, vías que también conducen a fibrosis renal⁶.

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es el único tratamiento específico para la EF que ha demostrado revertir la acumulación tisular de Gb3 en tejido renal, incluido los podocitos, aunque de manera dosis-dependiente⁴⁶. Su eficacia es mayor cuanto más tempranamente se inicie, debido a la imposibilidad de corregir la progresión cuando se encuentran presentes lesiones irreversibles, como la fibrosis tisular^{6,47,48}. Chaperonas farmacológicas han demostrado cambios histológicos significativos en células intersticiales capilares pero no así en podocitos⁴⁹.

La fibrosis renal ha sido demostrada en pacientes con función renal normal y sin albuminuria^{10,11,16}, y se han estudiado bio-marcadores en etapas pre-albuminúricas de la nefropatía por EF, tanto moleculares como histológicos^{8,10,11,16,17,22,23,24}. La alta complejidad y costo de ciertos métodos no invasivos y las complicaciones de los procedimientos invasivos dificultan su uso rutinario en la práctica habitual, por ello, planteamos un modelo capaz de predecir con validez la asociación entre variables clínicas asociadas a nefropatía, que colabore al médico asistencial en la detección temprana del daño renal en los pacientes afectados, mediante la simple asociación de datos clínicos.

En la evolución natural de la EF, el depósito tisular multi-sistémico de Gb3 se produce de manera progresiva². Este concepto, coincide con los resultados encontrados en nuestro estudio, en el que hubo significancia estadística entre nefropatía y la edad de los pacientes. En las primeras etapas del daño tisular, los pacientes permanecen asintomáticos, hasta que, los depósitos de sustrato y la injuria tisular alcanzan un nivel crítico y se producen manifestaciones clínicas por disfunción orgánica². Dos tipos de variables clínicas se asociaron con significancia estadística a nefropatía en nuestros pacientes. i) compromiso del SNP, angiokeratomas y compromiso auditivo, manifestaciones clínicas del fenotipo clásico (más severo) de la EF. Por otro lado, ii) cardiopatía estructural y el compromiso del SNC, que son complicaciones mayores, junto a nefropatía en los pacientes adultos afectados, responsables de la morbilidad aumentada y la menor expectativa de vida. Ambos tipos de variables no son manifestaciones tempranas en los pacientes con EF.

CONCLUSIONES:

Los varones con EF presentan nefropatía avanzada al momento del diagnóstico, y el especialista en nefrología cumple un rol de importancia en el mismo. No hubo diagnósticos de caso índice en etapas pediátricas.

La asociación de manifestaciones clínicas como variables de relación a nefropatía podría significar el reconocimiento en etapas tardías del daño renal. La detección de nefropatía en etapas tempranas debería continuar en la búsqueda de bio-marcadores capaces de diagnosticar cambios histológicos precoces, única manera de realizar intervenciones terapéuticas capaces de modificar el pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad.

GRÁFICOS Y TABLAS:

TABLA 1:

Variable	Valor	Con nefropatía	Sin nefropatía	CHI ²	P
Sexo	Varón	20	10	1.03	0.3 - 0.5
	Mujer	23	19		
Edad	Pediátrico	6	21	27.49	< 0.01
	Adulto	38	7		
Actividad	Normal	21	13		
α-gal-A	Disminuida	23	15	0.01	> 0.95
Compromiso del SNP	SI	34	5	13.53	< 0.001
	NO	10	18		
Compromiso digestivo	SI	12	5	0.84	0.3 - 0.5
	NO	32	23		
Córnea verticilata	SI	12	10	0.57	0.3 - 0.5
	NO	32	18		
Angiokeratomas	SI	20	6	13.53	< 0.001
	NO	24	22		
Compromiso Auditivo	SI	19	3	8.5	0.01 - 0.001
	NO	25	25		
Arritmias	SI	5	3	0.01	> 0.095
	NO	39	25		
Cardiopatía estructural	SI	18	2	9.72	0.01 - 0.001
	NO	26	26		
Compromiso del SNC	SI	14	2	6.03	0.05 - 0.01
	NO	30	26		
HTA	SI	18	1	12.28	< 0.001
	NO	26	27		
Tabaquismo	SI	6	0	4.17	0.05 - 0.01
	NO	36	28		

TABLA 2:

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	66,845 ^a	0,359	0,479
a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de 0,001.			

TABLA 3:

Variable	OR	z statistics	P
α -gal-A disminuida	0.9492	0.108	0.9143
HTA	18.69923	2.753	0.0059
Tabaquismo	9.6234	1.521	0.1282

GRÁFICO 1:

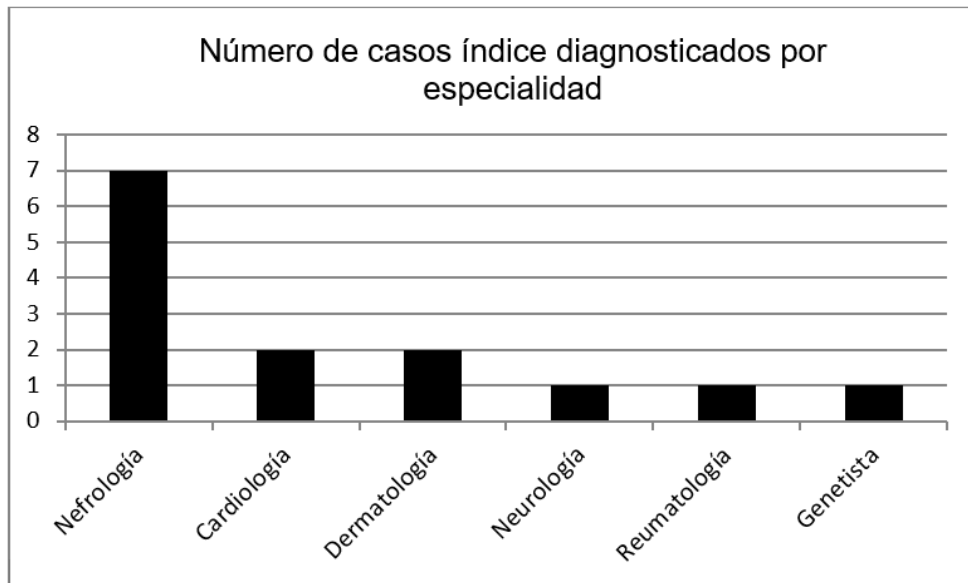
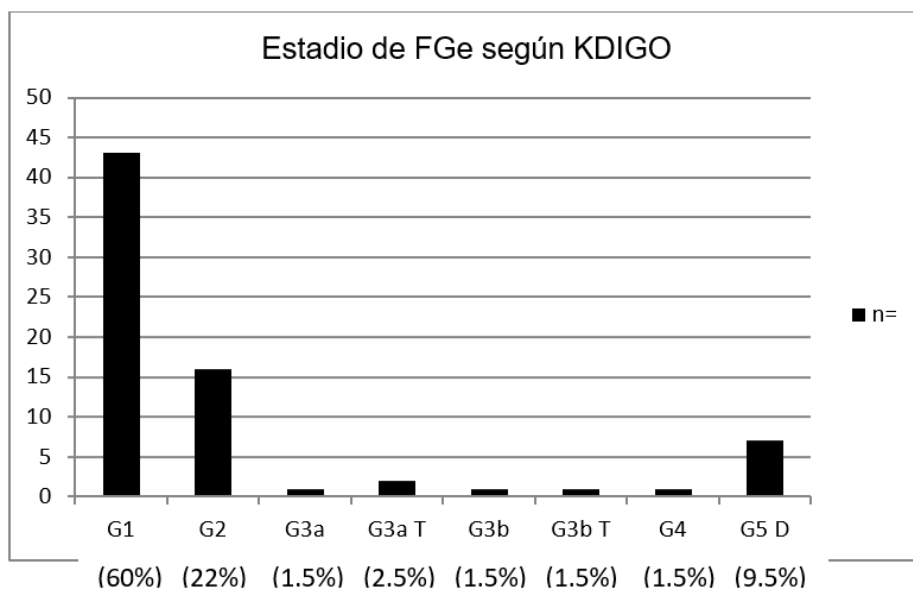
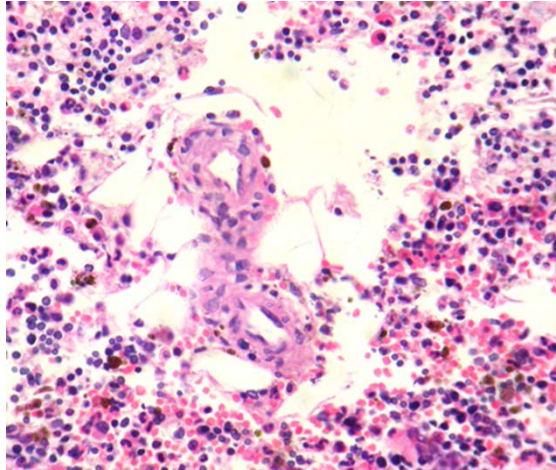


GRÁFICO 2:



FIGURAS:

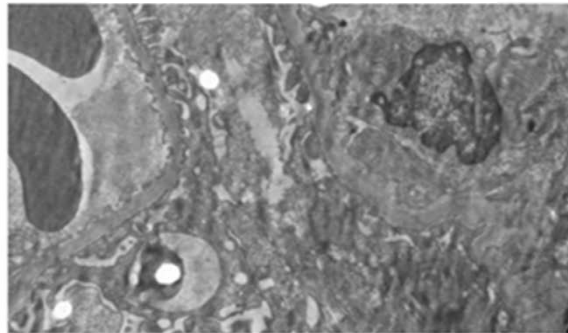
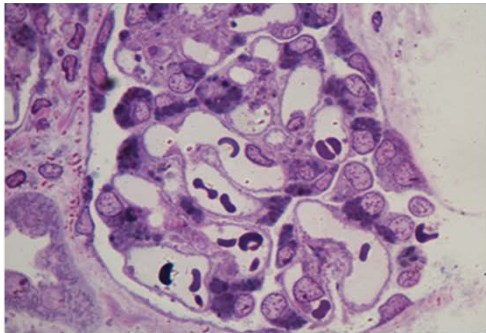
FIGURA 1:



MICROSCOPIA ÓPTICA: (HyE). Biopsia de Médula Ósea: (Varón con Fabry clásico, 43 años). Flechas negras: Se observan arteriolas con marcado engrosamiento de la capa media. (Material propio no publicado).

FIGURA 2:

Biopsia renal: Varón asintomático(3 años de edad). Mutación clásica. Material propio (no publicado).



- A. MICROSCOPIA ÓPTICA DE ALTA RESOLUCION: (1 Micrón, Azul de Toluidina-Fucsina). Leve incremento de la matriz y celularidad mesangial. Difusa presencia de vacuolas densas en células endoteliales, mesangiales y epiteliales predominantemente viscerales.
- B. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA: Fusión pedicular segmentaria, hipertrofia podocitaria, presencia de cuerpos lamelares en citoplasma podocítico, células mesangiales y endoteliales. Vasos: leve engrosamiento de la media y tumefacción endotelial arteriolar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Platt FM, Boland B, Van der Spoel AC. The cell biology of disease: Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol.* 2012 Nov 26;199(5):723-34.
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Nov 22; 5:30.
3. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et. al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul;79(1):31-40.
4. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et. al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later onset GLA mutation c. 936+ 919G> A (IVS4+ 919G> A). *Hum Mutat.* 2009 Oct;30(10):1397-405.
5. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet.* 2010 Apr;47(4):217-22.
6. Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et. al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Aug 6; 8:116.
7. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et. al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 26;105(8):2812-
8. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et. al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1797-802.
9. Barbey F, Brakch N, Linhart A, Jeanrenaud X, Palecek T, Bultas J, et. Al. Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2006 Apr;95(451):63-8.
10. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2008 May;51(5):767-76.
11. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C, et. al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):663-70.
12. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. *Oxford PharmaGenesis*; 2006. Chapter 19.
13. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009 Nov;11(11):790-6.
14. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2002 Jan;61(1):249-55.

15. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et. al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2102-11.
16. Fogo A, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul;25(7):2168-77.
17. Schiffmann S, Waldek S, Benigni A, Auray-Blais C. Biomarkers of Fabry Disease Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):360-4.
18. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review—how can we optimize the management of Fabry nephropathy?. *BMC Nephrol*. 2014 May 6;15:72.
19. Jaurretche S, Cabrera G. Evaluación pre trasplante renal en el paciente con Enfermedad de Fabry. *Diálisis y Trasplante*. 2016 vol.37(2).
20. Trimarchi H. The Kidney in Fabry Disease: More Than Mere Sphingolipids Overload. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2016, Volume 4: 1–5.
21. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase : data from the Fabry Registry. *J Med Genet*. 2016 Jul;53(7):495-502.
22. Tondel C. Markers of nephropathy in young Fabry disease patients; role of kidney biopsies and functional measurements. Dissertation for the degree philosophiae doctor (PhD) at the University of Bergen. 2013.
23. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Politei J, Stern A, Andrews J, et al. Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry adult patients. *J Nephrol*. 2016 Dec;29(6):791-797.
24. Aguiar P, Azevedo O, Pinto R, Marino J, Baker R, Cardoso C. New biomarkers defining a novel early stage of Fabry nephropathy: A diagnostic test study. *Mol Genet Metab*. 2017 Jun;121(2):162-169.
25. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, D'Arrigo G, et. al. Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol*. 2016;43(1):1-19.
26. Jaurretche S, Antongiovanni N, Perretta F. Prevalence of chronic kidney disease in fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 May 23;12:41-43.
27. Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 1993 Dec;53(6):1186-97.
28. Schirinzi A, Centra M, Prattichizzo C, Gigante M, De Fabritiis M, Giancaspro V, et. al. Identification of GLA gene deletions in Fabry patients by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). *Mol*

Genet Metab. 2008 Jul;94(3):382-5.

29. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, et. al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. Clin Chem. 2004 Oct;50(10):1785-96.

30. Tøndel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E. Monitoring renal function in children with Fabry disease: Comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant. 2010 May;25(5):1507-13.

31. Rombach SM, Baas MC, Berge IJ, Krediet RT, Bemelman FJ, Hollak CE. The value of estimated GFR in comparison to measured GFR for the assessment of renal function in adult patients with Fabry disease. Nephrol Dial Transplant. 2010 Aug;25(8):2549-56.

32. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825-30.

33. Benozzi SF, Pennacchiotti GL. Albuminuria: consideraciones preanalíticas y analíticas. Acta bioquím. clín. latinoam. [online]. 2017, vol.51 (1):45-51.

34. Inserra F, Angerosa M. Documento de Consenso: Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Acta Bioquím Clín Latinoam 2013; 47 (3): 613-25.

35. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady B. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int. 2012 Aug;82(4):445-53.

36. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008 Mar;61(3):299-310.

37. Politei JM, Durand C, Schenone AB. Small Fiber Neuropathy in Fabry Disease: a Review of Pathophysiology and Treatment. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening 2016, Volume 4: 1-5.

38. Zar-Kessler C, Karaa A, Bustin Sims C, Clarke V, Kuo B. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jul;9(4):626-34.

39. Sodi A, Ioannidis A, Pitz S. Ophthalmological manifestations of Fabry disease. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 26.

40. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;29(2):195-204.

41. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Arnao V, Licata G, et al. Neurological complications

of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(33):6014-30.

42. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et. al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul;24(7):2102-11.

43. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, et. al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2002 Jan;61(1):249-55.

44. Herrero Calvo J. Nefropatía por Enfermedad de Fabry. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds. 2017). <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropatia-por-enfermedad-fabry-149>.

45. Sanchez Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1797-802.

46. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et. al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;24(1):137-48.

47. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase : data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016 Jul;53(7):495-502.

48. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et. al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 May;18(5):1547-57.

49. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et. Al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016 Aug 11;375(6):545-55.