

## Enfermedad de Fabry

### Descripción de un caso y su evolución en terapia de reemplazo enzimático

## Fabry disease

### Description of a case and its evolution with enzyme replacement therapy

JORGE DE JESÚS CANTILLO, WILMER GERARDO ROJAS •  
BOGOTÁ D.C. (COLOMBIA)

### Resumen

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario de depósito lisosomal progresivo y multisistémico del catabolismo de los glicoesfingolípidos, ligado al cromosoma X, que es causado por un defecto en el gen que cataliza la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (alfa-GAL A), y origina el depósito intracelular, especialmente de globotriaosil-ceramida (Gb-3), en el endotelio vascular y otros tejidos. La deficiencia parcial o total de la actividad de la enzima lisosomal conduce a la incapacidad de catabolizar ciertos glicoesfingolípidos causando el daño principal, es decir, el depósito intralisosomal de sustrato Gb-3 en diferentes tipos de células. En particular, son afectadas progresivamente las células vasculares endoteliales, lo cual puede causar isquemia tisular e infarto. Es una enfermedad progresiva que causa manifestaciones derivadas de la disfunción del órgano afectado por los depósitos, principalmente riñón, corazón, sistema nervioso, tracto gastrointestinal y piel, aunque puede participar cualquier órgano y sistema de la economía. Antes de la disponibilidad de la terapia de reemplazo enzimático, el tratamiento para esta enfermedad consistía principalmente de cuidados sintomáticos y medidas correctivas no específicas. Se describen las características clínicas y la evolución de un hombre de 47 años con enfermedad de Fabry en terapia de reemplazo enzimático. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 202-206).

**Palabras clave:** *enfermedad de Fabry, alfa-galactosidasa A, enfermedad de depósito lisosomal, globotriaosil-ceramide, terapia de reemplazo enzimático.*

### Abstract

Fabry disease is an inherited disorder of progressive and multisystemic lysosomal storage of glycosphingolipids catabolism, X-linked, which is caused by a defect in the gene that catalyzes the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A (alpha-GAL A), and causes the intracellular deposition, especially of globotriaosyl ceramide (Gb3) in the vascular endothelium and other tissues. Partial or total deficiency of the lysosomal enzyme activity leads to the inability to catabolize certain glycosphingolipids causing the main damage, namely the intralysosomal deposit of Gb3 substrate in different cell types. In particular, vascular endothelial cells are progressively affected, which may cause tissue ischemia and infarction. It is a progressive disease that causes manifestations derived from the dysfunction of the organ affected by the deposits, mainly kidney, heart, nervous system, gastrointestinal tract and skin, although any organ and system of the economy may be involved. Before the availability of enzyme replacement therapy, treatment for this condition consisted mainly of symptomatic care and no specific remedies. Clinical characteristics and evolution of a 47 year old man with Fabry disease on enzyme replacement therapy are described. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 202-206).

**Keywords:** *Fabry disease, alpha-galactosidase A, lysosomal storage disease, globotriaosyl - ceramide, enzyme replacement therapy.*

Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay: Profesor Asociado Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Docente Clínico, Facultades de Medicina, Universidades de La Sabana y El Bosque. Servicios de Nefrología y Diálisis, Centro Policlínico del Olaya y Hospital Occidente de Kennedy; Dr. Wilmer Gerardo Rojas Zuleta: Médico Cirujano, Residente Segundo Año Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. (Colombia).

Correspondencia. Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay. Bogotá D.C. (Colombia).

E-mail: md\_cantillo@yahoo.com  
md\_cantillo@hotmail.com

Recibido: 24/VII/2013 Aceptado: 04/III/2014

## Introducción

La enfermedad de Fabry es un trastorno del almacenamiento lisosómico recesivo ligado al cromosoma X que es causado por la actividad ausente o deficiente de la alfa-galactosidasa A (alfa-Gal A, también denominada ceramida trihexosidasa) y la acumulación resultante de globotriaosilceramida (Gb-3, también denominada ceramida trihexosida) y otros glicosfingolípidos en diferentes tejidos, produciendo inclusiones citoplasmáticas en endotelio vascular, cerebro, epitelio renal y músculo cardíaco, de ahí sus diferentes manifestaciones sistémicas (1). Tradicionalmente se ha considerado de transmisión recesiva, que las mujeres heterocigotas son portadoras, y que sólo un 1% desarrollaría la enfermedad debido a la inactivación al azar de uno de los cromosomas X (conocido como efecto Lyon), sin embargo, hay una evidencia creciente que un gran porcentaje de mujeres heterocigotas tiene déficits enzimáticos parciales y manifestaciones clínicas con expresividad variable (2). En los pacientes con el fenotipo clásico, los niveles de actividad de alfa-Gal A son muy bajos o indetectables. Los pacientes con una actividad detectable de alfa-Gal A tienen un fenotipo variante más leve. En los varones con afectación clásica, la acumulación progresiva de glicosfingolípidos, sobre todo en el endotelio vascular, conduce a manifestaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares y a la muerte temprana (3). La enfermedad es panétnica, y las estimaciones de incidencia de la forma clásica varían entre 1 en 40000 a 1 en 60000 varones nacidos vivos (aproximadamente 0.002%), si bien se desconoce la incidencia global en ambos sexos, que incluiría formas incompletas de comienzo tardío, tanto en varones como en mujeres (2).

En ausencia de un miembro de la familia que haya recibido el diagnóstico del trastorno y debido a manifestaciones clínicas no específicas el diagnóstico suele ser difícil y muchos casos no se diagnostican hasta la vida adulta (edad promedio, 29 años); este retraso favorece el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados (4).

La presentación de la enfermedad puede ser sutil, el inicio clínico ocurre durante la infancia siendo para los varones el comienzo de la enfermedad entre los 3-10 años de edad y para las mujeres entre los 6-15 años (5), sus signos y síntomas, entre ellos dolor y sensación urente predominante en manos y pies, acroparestesias, manifestaciones cutáneas, angioqueratomas, sudoración anormal, trastornos vestibulares y cocleares, a menudo son descartados como simulación o son atribuidos erróneamente a otros trastornos (1).

La enfermedad de Fabry fue identificada por primera vez hace un siglo. Inicialmente los pacientes eran manejados con tratamiento inespecífico de sostén para el control del dolor, las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, y la enfermedad renal en estadio terminal. Estas intervenciones pueden prolongar la vida, pero su utilidad es limitada porque no tratan la causa subyacente de la enfermedad, es decir la ausencia de alfa-Gal A y la acumulación progresiva de Gb-3. Pero no fue sino hasta el año 2001 cuando se inició el trata-

miento específico con la terapia de reemplazo enzimático con la reposición de alfa-Gal A humana, que se ha demostrado que revierte muchas de las principales manifestaciones clínicas, disminuye el dolor, o mejora la enfermedad renal, disminuye la hipertrofia ventricular y mejora la calidad de vida de los pacientes (6). Se describen las características clínicas de un caso de enfermedad de Fabry y su evolución tras el inicio de terapia de reposición enzimática.

## Presentación del caso

Hombre de 47 años de edad con cuadro clínico que se inició 25 años atrás, caracterizado por poliartralgias, sensación febril, crisis de intenso dolor y sensación de quemadura en las extremidades con parestesias en manos y pies, astenia, adinamia, hipohidrosis y vértigo. Concomitantemente aparición de lesiones cutáneas rojas-moradas en región glútea e ingle.

**Revisión por sistemas:** ocasional edema de miembros inferiores, disminución progresiva de la agudeza visual y limitación funcional para la movilización de las manos.

**Antecedentes:** hermano con enfermedad de Fabry, consumidor de licor cada dos semanas hasta la embriaguez. Examen físico: buenas condiciones generales, T 37 oC; PA 120/60 mmHg; FR 18x/min; FC 78x/min. Lesiones vasculares cutáneas rojas-moradas que no desaparecen con la presión en región glútea e ingle (Figura 1). Edema GI con fovea en extremidades inferiores. Los paraclínicos se resumen en la Tabla 1, ECG: hipertrofia ventricular izquierda; ecocardiograma: severa hipertrofia ventricular izquierda; TAC cerebral: sin alteraciones; endoscopia digestiva superior: normal; ecografía renal: normal. Alfa-Galactosidasa A por método fluorométrico con valor de 0,1 umol/L/h (VR: 2.0-14.6 umol/L/h). Estudio genético (Figura 2). Se inició tratamiento de sustitución enzimático con agalsidasa beta (forma recombinante de la enzima humana alfa-Gal A) a 1 mg/kg en infusión cada 14 días. La única complicación que ha presentado como asociada a la infusión consistió en

Tabla 1. Paraclínicos.

Hemoglobina (g/dL)	14.70	Uroanálisis	
Hematocrito (%)	42.30	Densidad	1015
Plaquetas (xmm <sup>3</sup> )	316000	Ph	6
Creatinina (mg/dL)	0.6	Leucocitos	negativo
BUN (mg/dL)	9	Hematíes	negativo
K (mEq/L)	3.85	Nitritos	negativo
P (mg/dL)	3.12	Bacterias	1 cruz
Na (mEq/L)	142	Glucosa	negativo
Ca (mg/dL)	9.18	Proteínas en orina	negativo
Colesterol (mg/dL)	201		
Triglicéridos (mg/dL)	114		
Fosfatasa Alca (mg/dL)	252		
HDL (mg/dL)	57		
LDL (mg/dL)	119		

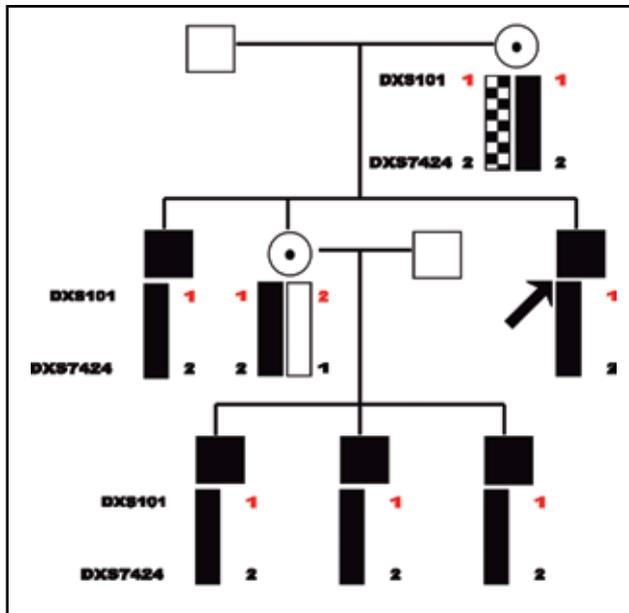


Figura 1. Árbol genealógico.

hipotensión, disnea, náuseas y mareos por lo que se redujo la velocidad de infusión y se intensificó la premedicación con desaparición de este evento. Se demostró que el paciente había desarrollado anticuerpos IgE e IgG contra agalsidasa beta. Después de tres años de seguimiento, ha existido mejoría hasta el cese de las acroparestesias, disminución de las lesiones dermatológicas, desaparición de la hipertrofia ventricular izquierda, mantenimiento normal de la función renal, sin compromiso ocular y en general, mejoría de la calidad de vida.

### Discusión

Existen enfermedades que por su rareza y baja prevalencia dificultan su estudio y diagnóstico, y limitan la búsqueda de terapias específicas de tratamiento, lo que constituye un importante problema sanitario. Un ejemplo de ellas es la enfermedad de Fabry. Afortunadamente de forma muy reciente se ha logrado un abordaje terapéutico dirigido, específico a través de la terapia sustitutiva enzimática (TSE), lo que estimula y obliga a su detección. Si antes no existían herramientas terapéuticas a pesar de ser diagnosticada, actualmente es posible ofrecer a todos los afectados una terapia de reemplazo enzimático con alfa-galactosidasa (7).

Por esta razón, decidimos informar este caso clínico para estimular a todos los nefrólogos a una participación decidida en la lucha contra esta enfermedad de consecuencias nefastas en la cuarta-quinta décadas de la vida.

Se estima como se dijo antes, que la incidencia de la forma clásica es de 1 de cada 40000-60000 varones nacidos vivos, si bien, se desconoce la incidencia global en ambos sexos, que incluiría formas incompletas de comienzo tardío, tanto en varones como en mujeres. Recientemente ha sido



Figura 2. Se evidencian lesiones hiperqueratósicas, hiperpigmentadas en muslo.

publicado un estudio italiano sobre 37104 varones neonatos consecutivos, en el que 12 (0.03%) fueron diagnosticados de enfermedad de Fabry, que no era previamente conocida en las familias, y que podían corresponder a formas tardías, lo que pone de manifiesto que las variantes incompletas son más frecuentes que la forma clásica de la enfermedad (2, 8).

La prevalencia de la enfermedad de Fabry en los pacientes con afectación renal, se basa principalmente en el estudio de los pacientes sometidos a tratamiento renal sustitutivo. Mientras que los registros europeo y americano muestran una prevalencia de 0.018% y 0.016% respectivamente (un 12% en ambos registros eran mujeres) (2), estudios dirigidos en pacientes sometidos a diálisis han mostrado una prevalencia cercana a 1% del total de pacientes en hemodiálisis (9).

El compromiso renal afecta a 50% de los pacientes con Fabry, se caracteriza por depósito de GL-3 en el epitelio renal, lo que clínicamente se refleja en proteinuria, daño glomerular y enfermedad renal crónica en edad temprana, posterior a los 30 años de edad (4), con requerimiento de terapia de reemplazo renal incluyendo diálisis y trasplante. Dentro de los factores de mal pronóstico para progresión de enfermedad renal crónica se encuentran sexo masculino, proteinuria y deterioro de la función glomerular. No se conoce la prevalencia de la enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no sometidos a tratamiento renal sustitutivo.

Cada paciente de Fabry es único en términos de edad de presentación, grupo de síntomas presentados, progreso de la enfermedad y comorbilidades. Aunque existe una notoria variabilidad fenotípica, virtualmente todos los hombres y una parte importante de las mujeres heterocigotas desarrollan síntomas tempranos en la infancia que causan una morbilidad significativa a pesar de la ausencia de disfunción orgánica principal (10, 11). En general, los pacientes se dividen en dos grupos mayores sobre la base de la ausencia o la presencia de actividad residual de alfa-Gal A: la enfermedad clásica (nuestro caso), y las variantes atípicas más leves y de inicio

más tardío. La presentación y la evolución clínica pueden variar dentro de estos fenotipos y también se ha descrito un fenotipo intermedio (3). La forma clásica de la enfermedad se suele caracterizar por ausencia de actividad de alfa-Gal A o presencia de una actividad muy baja, con participación multisistémica (angioqueratomas, acroparestesias, hipo o anhidrosis, hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, proteinuria-ERC, etc.), de comienzo en la infancia, para llegar a la afectación severa en la tercera o cuarta décadas de la vida. Defectos enzimáticos parciales dan lugar a formas incompletas, de comienzo tardío (a partir de los 20-30 años), con afectación predominantemente cardíaca y/o renal, y escasez o ausencia de las manifestaciones clásicas de la enfermedad (2).

Las lesiones vasculares de la piel (angioqueratomas) (Figura 1) son causadas por la debilidad de la pared capilar debida a la acumulación de Gb-3 y al desarrollo de ectasia vascular dentro de la epidermis y la dermis (12). Estas lesiones vasculares pueden ser notadas desde los primeros años de vida. Aunque no son específicas, son el principal hallazgo cutáneo en estos pacientes, 66% hombres y 30% mujeres con Fabry (13). Tienden a hacerse más grandes y numerosas. Los grupos de lesiones púrpura rojizas, no blanquecinas, planas o de un ligero relieve están distribuidas generalmente en forma simétrica en el área entre el ombligo y las rodillas y varían en tamaño desde puntos hasta varios milímetros (8, 14).

La morbilidad neurológica temprana en la enfermedad de Fabry (síntomas tempranos) refleja el deterioro funcional de las células neuronales del sistema periférico somatosensorial y autónomo debido al depósito de Gb-3 en el *vasa vasorum* de las pequeñas fibras mielínicas y no mielínicas (15). La hipohidrosis se presenta como signo de un daño selectivo a los nervios autónomos periféricos, aunque también contribuyen a los depósitos de lípidos en los pequeños vasos sanguíneos que rodean las glándulas sudoríparas (16, 17). El sudor disminuye en la enfermedad de Fabry clásica. La anhidrosis, o más comúnmente la hipohidrosis, se presenta generalmente en la infancia o adolescencia (16). La alteración en la transpiración conduce a piel seca y a intolerancia al calor, al frío y al ejercicio. En aproximadamente la mitad de los casos, la producción de lágrimas y saliva se ve reducida (18).

Debido al depósito de Gb-3 en el *vasa vasorum* de las pequeñas fibras mielínicas y no mielínicas, ocurre deterioro funcional de las células neuronales del sistema periférico somatosensorial y autónomo con la consiguiente morbilidad neurológica temprana (19). El depósito en la raíz de los ganglios dorsales ocasiona los episodios de dolor (20). El dolor neuropático periférico es uno de los síntomas más discapacitantes de la enfermedad de Fabry infantil, e incluye ardor, dolor lacerante (acroparestesias) y ataques de dolor agudo. Las acroparestesias se definen como un dolor crónico, persistente, hormigueante, que quema en las manos y pies y puede ser causado por el incremento de la excitabilidad

de los nervios periféricos (21). El dolor agudo e intenso en las extremidades puede ser provocado por la enfermedad, ejercicio, fiebre, estrés o cambios climáticos. Estos episodios pueden durar de minutos a semanas y están generalmente acompañados de fiebre, dolor en las articulaciones y (algunas veces) elevación de la velocidad de sedimentación globular (22).

Estudios de electromiografía y de conducción nerviosa que estudian fibras mielinizantes grandes, usualmente fallan al detectar anomalías debido a que la neuropatología en Fabry compromete principalmente a las fibras nerviosas pequeñas (23). Al avanzar la edad, muchos pacientes encuentran que las crisis agudas disminuyen o desaparecen, mientras que para otros se hacen más frecuentes e intensas.

La patología primaria de la enfermedad de Fabry conduce a la acumulación progresiva de productos metabólicos intermedios específicos dentro del lisosoma. De las células endoteliales vasculares, cardíacas y otros tipos de células. Estos productos son GL-3 y en una mayor amplitud, galabiosilceramida. En el corazón, la GL-3 se acumula en las células endoteliales vasculares, cardiomiocitos, células de músculo liso, células del sistema conductor y fibrocitos valvulares. Como resultado, pueden desarrollarse cambios en los tejidos en forma de un remodelamiento del tejido e hipertrofia ventricular, engrosamiento valvular y anomalías en la conducción con el posterior desarrollo de arritmias (24). En la hipertrofia ventricular izquierda avanzada relacionada con Fabry, la GL-3 en sí misma suministra menos de 1% del vasto crecimiento de la masa cardíaca; por lo tanto se puede presentar hipertrofia muscular. En esta etapa no es claro si esto involucra una respuesta del tejido local o la acumulación de GL-3 o una contracción reducida de los cardiomiocitos, o si es inducida por un factor circulante como se ha sugerido recientemente, o a una combinación de los dos (25). Tomados en conjunto estos eventos desencadenan estrés miocárdico y aumento de consumo de oxígeno, disfunción endotelial y desarrollo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio. La progresión de la hipertrofia ventricular conlleva al deterioro de la función cardíaca y a la aparición de falla cardíaca (26). Con la TSE se ha demostrado mejoría de la función cardíaca y disminución del engrosamiento de la pared ventricular a corto plazo; sin embargo, no existen estudios que valoren su impacto a largo plazo (24).

El tratamiento específico consiste en la terapia enzimática sustitutiva a través de la administración parenteral de preparaciones enzimáticas de alfa galactosidasa. Existen dos enzimas recombinantes, la alfasidasa alfa, producida en fibroblastos humanos (27) y la alfasidasa beta (producida en células de ovario de hámster chino) con características bioquímicas idénticas y eficacia clínica demostrada, difieren principalmente en cuanto al perfil de inmunogenicidad y capacidad de producción de anticuerpos, especialmente con alfasidasa beta, lo que puede disminuir su efectividad (6). No hay evidencia que soporte el uso de alfasidasa alfa sobre alfasidasa beta o viceversa (28), pues ambos tratamientos

han demostrado efectividad clínica. La TSE ha demostrado efectividad en cuanto a control del dolor, mejoría de función renal, funcionalidad cardíaca, disminución de hipertrofia ventricular y manifestaciones neurológicas a corto plazo; sin embargo, recientemente se publicó un estudio de seguimiento a cinco años, en el que se demostró que a largo plazo se enlentece la progresión del daño renal y cardíaco, y que este efecto es más notorio en las mujeres; sin embargo, en los hombres el crecimiento ventricular izquierdo persiste a pesar del tratamiento (29).

Para personas que en el pasado vivieron la enorme dificultad diagnóstica y el nulo abordaje terapéutico de la enfermedad de Fabry (30), las de hoy son decididamente mejores noticias. Disponemos de alfa-galactosidasa para ser administrada por vía intravenosa y reemplazar su déficit tanto en pacientes con la enfermedad avanzada como con la enfermedad en desarrollo incipiente (7).

Si las expectativas de este nuevo abordaje de la enfermedad se cumplen es seguro que el papel de los nefrólogos que atienden a los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad mediante diálisis y trasplante cambiará sensiblemente en el futuro.

Sin duda el diagnóstico precoz tendría una gran relevancia por varias razones: por un lado, por la posibilidad de la aplicación temprana de TSE, que puede evitar o retrasar la progresión de la enfermedad, y por otro, permite la realización del estudio familiar que conduzca al diagnóstico precoz y al consejo genético. Por tanto, es necesario diagnosticar a los pacientes con enfermedad de Fabry lo más precozmente posible.

## Agradecimientos

A Jaime Muñoz Carreño por su contribución en la edición final de este trabajo.

## Declaración de conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses entre los autores, las instituciones y el contenido del presente trabajo.

## Fuente de financiación

Declaramos que para la elaboración de este manuscrito no se ha contado con ninguna fuente de financiación.

## Referencias

1. **Germain DP.** Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; **5**: 30.
2. **Herrero Calvo JA.** Fabry's disease: a form of chronic renal disease that may be diagnosed and treated. *Nefrología* 2008; **28(1)**: 13-9.
3. **Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al.** Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; **138(4)**: 338-46.
4. **Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al.** Fabry disease: a review of current management strategies. *Q J Med* 2010; **103(9)**: 641-59.
5. **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(11)**: 769-75.
6. **Pisani A, Visciano B, Roux GD, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, et al.** Enzyme

replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab* 2012; **107(3)**: 267-75.

7. **Selgas R, García de Lorenzo A, Valdes F, Beck M.** Fabry's disease. An orphan disease that has found a solution: enzymatic replacement with alpha-galactosidase. *Nefrología* 2001; **21(5)**: 443-7.
8. **Clarke JT.** Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007; **146(6)**: 425-33.
9. **Bekri S, Enica A, Ghafari T, Plaza G, Champenois I, Choukroun G, et al.** Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. *Nephron Clin Pract* 2005; **101(1)**: 33-8.
10. **Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Silence DO, 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(2)**: 184-92.
11. **Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, et al.** The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003; **162(11)**: 767-72.
12. **Schiller PI, Itin PH.** Angiokeratomas: an update. *Dermatology* 1996; **193(4)**: 275-82.
13. **Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarr M, et al.** Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol* 2012; **166(4)**: 712-20.
14. **Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al.** Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; **8(9)**: 539-48.
15. **Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dutsch M.** Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; **62(7)**: 1066-72.
16. **Onishi A, Dyck PJ.** Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 1974; **31(2)**: 120-7.
17. **Lao LM, Kumakiri M, Mima H, Kuwahara H, Ishida H, Ishiguro K, et al.** The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci* 1998; **18(2)**: 109-17.
18. **Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD.** Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982; **32(5)**: 498-502.
19. **Moller AT, Jensen TS.** Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; **3(2)**: 95-106.
20. **Kolodny EH, Pastores GM.** Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13 Suppl 2**: S150-3.
21. **Bersano A, Lanfrancioni S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P.** Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand* 2012; **126(2)**: 77-97.
22. **Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E, et al.** The neurological complications of Anderson-Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency)-investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med* 1990; **75(277)**: 491-507.
23. **Gomes I, Nora DB, Becker J, Ehlers JA, Schwartz IV, Giugliani R, et al.** Nerve conduction studies, electromyography and sympathetic skin response in Fabry's disease. *J Neurol Sci* 2003; **214(1-2)**: 21-5.
24. **Sheppard MN.** The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol* 2011; **20(1)**: 8-14.
25. **Barbey F, Brakch N, Linhart A, Rosenblatt-Velin N, Jeanrenaud X, Qanadli S, 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(4)**: 839-44.
26. **Shah JS, Lee P, Hughes D, Thaman R, Sachdev B, Pellerin D, et al.** The natural history of left ventricular systolic function in Anderson-Fabry disease. *Heart* 2005; **91**: 533-4.
27. **Keating GM.** Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease. *BioDrugs* 2012; **26(5)**: 335-54.
28. **El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM.** Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2**: Cd006663.
29. **Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE.** Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013; **8**: 47.
30. **Gamallo C, Vicandi B, Picazo ML, Selgas R.** Anatomic-pathological changes in the heart in Fabry's disease. Report of a case. *Rev Esp Cardiol* 1984; **37(4)**: 286-90.