



Caso clínico

Enfermedad de Fabry: un año en tratamiento con migalastat

Juan Carlos Tobón Pereira  ¹ and Juan Camilo Vásquez Gómez ²

¹Unidad de diálisis, Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Antioquia, Colombia

²Pint Pharma Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Tobón-Pereira JC, Vásquez-Gómez JC. Enfermedad de Fabry: un año en tratamiento con migalastat. Rev. Colomb. Nefrol. 2022; 9(2), e586. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.2.586>

Resumen

Introducción: la enfermedad de Fabry (o enfermedad de Anderson-Fabry) es una enfermedad de depósito lisosomal causada por la deficiencia o ausencia de la enzima α -galactosidasa A, responsable del catabolismo del glucoesfingolípido globotriaosilceramida (Gb3).

Objetivo: exponer la evolución de caso de un paciente con diagnóstico de enfermedad de Fabry, en tratamiento con Migalastat, buscando contribuir al conocimiento médico científico a nivel local en el manejo de enfermedad de Fabry con nuevas opciones de tratamiento, considerando la necesidad de generación de evidencia del mundo real en una enfermedad rara como la mencionada.

Presentación del caso: paciente masculino de 64 años de edad, oriundo de Porto, Portugal, residente en Medellín, Colombia, con enfermedad de Fabry diagnosticada en el año 2010, que fue causada debido a la actividad de la Alfa Galactosidasa A más la mutación fenotípica C.239G>A.

Discusión y conclusión: este reporte de caso ha demostrado la adecuada respuesta del paciente en el manejo con la chaperona farmacológica migalastat. Por lo tanto, un paciente con enfermedad de Fabry, con manifestaciones típicas y una mutación GLA confirmada y que es susceptible de recibir migalastat, tiene esta excelente opción terapéutica con resultados favorables para sus signos y síntomas.

Migalastat (chaperón farmacológico) es un tratamiento oral eficaz y seguro que se traduce en comodidad y beneficios para el paciente y su entorno, lo que permite una mejora significativa de la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: enfermedad de Fabry, Migalastat, enfermedad renal, globotriaosilceramida, enfermedades raras, reporte de caso.

Recibido:

29/Nov/2021

Aceptado:

09/Mar/2022

Publicado:

23/Sep/2022

✉ **Correspondencia:** Juan Carlos Tobón Pereira, calle 24 sur #38-44, Medellín, Colombia.
Correo-e: juanctp@gmail.com



Fabry disease: One year on migalastat treatment

Abstract

Introduction: Fabry disease, or Anderson-Fabry disease, is a lysosomal deposition disease caused by deficiency or absence of the enzyme α -galactosidase A, which is responsible for the catabolism of the glycosphingolipid globotriaosylceramide (Gb3).

Objective: To present the evolution of the case of a patient diagnosed with Fabry disease, treated with Migalastat, seeking to contribute to local medical scientific knowledge in the management of Fabry disease with new treatment options, considering the need to generate real-world evidence in a rare disease such as the one mentioned.

Case presentation: A 64-year-old male patient, native of Porto-Portugal, resident in Medellin-Colombia, with Fabry disease diagnosed in 2010, due to Alpha Galactosidase A activity plus phenotyping mutation C.239G>A.

Discussion and conclusions: This case report has shown the adequate response of the patient in management with the pharmacological chaperone migalastat. Therefore, a patient with Fabry disease, with typical manifestations and a confirmed GLA mutation and who is susceptible to migalastat, has this excellent therapeutic option with favorable results for his signs and symptoms.

Migalastat (pharmacological chaperone) is an effective and safe oral treatment which translates into comfort and benefits for the patient and his environment, and this allows a significant improvement in the patient's quality of life.

Keywords: Fabry disease, Migalastat, kidney disease, globotriaosylceramide, rare diseases, case report.

Introducción

La enfermedad de Fabry (o de Anderson-Fabry) es una enfermedad por depósito lisosomal ocasionada por deficiencia o ausencia de la enzima α -galactosidasa A, la cual es responsable del catabolismo del glucoesfingolípido globotriaosilceramida (Gb3). Esta alteración en el metabolismo del sustrato provoca la acumulación de este dentro de los lisosomas de diversas células, como endotelio vascular, células renales y cardíacas, y neuronas. Lo anterior conlleva a muerte celular, compromiso vascular, isquemia tisular y formación de tejido fibroso en el corazón y el riñón; en última instancia, esto conduce a nefropatía y complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares [1].

La experiencia en la terapia tiene una primera etapa consistente en las terapias de reemplazo enzimático, la cual es el tratamiento más común. Desde el año 2017, se reportó el aumento de la actividad enzimática y la penetración intracelular lograda por la asociación de un GLA recombinante humano a nanoliposomas funcionalizados, con péptidos de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) y con la producción en un solo paso de conjugados proteína-nanoliposoma, como nanomateriales bioactivos con interés terapéutico [2].

En la actualidad, existe una segunda opción terapéutica aparte de la terapia de reemplazo enzimático para la enfermedad de Fabry: las chaperonas farmacológicas, moléculas pequeñas análogas al sustrato de la enzima con la capacidad de unir y estabilizar ciertas formas mutantes de la enzima para que puedan escapar del retículo endoplasmático y ser transportadas al lisosoma, a fin de depurar el sustrato patológico [1].

Es de mencionar que muchos pacientes con enfermedad de Fabry son candidatos para recibir estas chaperonas, específicamente aquellos con unas determinadas mutaciones. Las mutaciones susceptibles son *missense*, las cuales codifican de manera errónea, pero codifican una proteína; frente a las *nonsense*, caracterizadas por no codificar proteína. Así pues, la chaperona necesita que al menos haya una enzima, aunque esta sea anómala, para poder funcionar.

Presentación del caso

Paciente masculino de 64 años, natural de Porto, Portugal, residente en Medellín, Colombia, con enfermedad de Fabry diagnosticada en el año 2014, como parte de estudio en su ciudad de origen de probable insuficiencia cardíaca, con hallazgo incidental de hipertrofia ventricular izquierda, inicialmente por criterios electrocardiográficos y posteriormente confirmado por ecocardiografía transtorácica, sin alteraciones valvulares, sin hipertensión pulmonar y con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo preservada.

Adicionalmente, con hipertensión arterial crónica como parte de tamizaje de hipertensión arterial, hallazgo de relación/albuminuria en rango anormal A3 (>300 mg/gramo) y alteración de la función renal desde el año 2017. Se considera sospechoso de enfermedad de Fabry más aun por historia familiar de esta entidad, por lo que se solicita tamizaje con actividad de alfa galactosidasa A baja más fenotipificación de mutación C.239G>A. Se obtiene como resultado: función renal alterada sostenida y además de la de relación/albuminuria en rango anormal A3, con proteinuria significativa subnefrótica. Como el caso podía explicar el comportamiento renal, se opta por no realizar biopsia renal.

Durante su evolución del año 2017-2018 por parte de Nefrología, en general estable, sin progresión de la falla renal crónica, en 2018 se remite a Cardiología por sospecha de bloqueo auriculoventricular Mobitz II, confirmado por un monitoreo electrocardiográfico de 24 horas (Holter) y se programa para implantación de marcapasos unicameral definitivo con éxito.

En la transición entre terapia de reemplazo enzimático a terapia chaperona por mutación susceptible entre 2020-2021, se queja de pérdida progresiva de la audición bilateral y en julio

de 2021 se documenta, por medio de audiometría tonal, hipoacusia neurosensorial severa con recomendación de inicio de utilización de audífonos bilaterales.

Además, comenzó tratamiento con agalsidasa alfa 14 mg cada 14 días, inicialmente con una adecuada respuesta terapéutica, con enfermedad renal crónica de grado 3a-A3, estabilidad en función renal y proteinuria significativa no nefrótica en la evaluación de junio del 2019. Este paciente se mantuvo con terapia de reemplazo enzimático hasta marzo del 2020, cuando se evaluó el tipo de mutación, la cual es susceptible a migalastat, por lo que se realizó cambio a la chaperona oral.

A la fecha, cumple un año en terapia oral con migalastat (chaperona farmacológica), sin eventos adversos. Cabe resaltar que el paciente, infortunadamente, estuvo sin terapia durante un mes, debido a temas de autorización por parte de su asegurador.

Discusión

Migalastat es una nueva alternativa para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Fabry, donde alrededor del 35 % de las mutaciones son susceptibles a este. Precisamente, el mecanismo de acción de migalastat cuenta con la unión de este al estabilizar la enzima α -Gal A mutante susceptible mal plegada o inestable, habilitándola para salir del retículo endoplasmático. La restauración de la vía normal lleva al tránsito de la enzima α -Gal A susceptible de reparar, desde el retículo endoplasmático, al lisosoma, donde está con un pH más bajo y, por competencia de substratos, a nivel lisosomal se disocia, de modo que actúa la enzima natural del paciente [1].

El paciente en cuestión es un adulto de 64 años que empezó con alteración en la función renal. Los resultados de la prueba enzimática y la secuenciación del gen GLA confirmaron el diagnóstico de enfermedad de Fabry y que dicha mutación C.239G>A es susceptible al manejo con chaperona farmacológica. Es preciso señalar que ya venía recibiendo terapia de reemplazo enzimático, pero con progresión y compromiso evidenciado de órganos blanco, puesto que es usuario de marcapasos cardiaco definitivo por enfermedad en su sistema de conducción y cursa con hipoacusia neurosensorial que puede llevar a requerir audífonos; asimismo, cursa con una nefropatía asociada a enfermedad de Fabry, que, aunque no fue documentada por biopsia renal, refleja severidad y progresión marcada por proteinuria significativa e insuficiencia renal crónica.

Tabla 1. Resumen de laboratorios

Paraclínicos (13/06/2019)		Paraclínicos (24/09/2019)		CARDIOLOGIA 05/09/2019		Paraclínicos (24/03/2020)		24/06/2020		24/09/2020		16/12/2020		16/03/2021	
Proteínas	0,0 m + A3 :D16 g/dl	Citoquímico de orina		Ecocardiografía	· VI de dimensiones reducidas	Citoquímico de orina		Tasa de filtración glomerular estimada	CKD-EPI: 58 mL/min/1,73 m2	Tasa de Filtración glomerular estimada	CKD-EPI: 54 (58) mL/min/1,73 m2	Tasa de filtración glomerular estimada	CKD-EPI: 49 (54) mL/min/1,73 m2	Tasa de filtración glomerular estimada	CKD-EPI: 39 (49) mL/min/1,73 m2
Proteínas 24 hrs	2	PH	5,5	Ecocardiografía	· HVI concéntrico severa	PH	5,5								
Depuración de creatinina calculada	59 ml/min	Densidad	1017	Ecocardiografía	· FEVI conservada 57 %	Densidad	1019	Paraclínicos (24/06/2020)		Paraclínicos (24/09/2020)		Paraclínicos (16/12/2020)		Paraclínicos (16/03/2021)	
Nitrógeno uréico	12 mg %	Eritrocitos	1 x CAP	Ecocardiografía	· Función ventricular derecha conservada	Leucocitos	1 x CAP	Citoquímico de orina		Citoquímico de orina		Citoquímico de orina		Citoquímico de orina	
Potasio	4,6 mEq/L	Leucocitos	1 x CAP			Glucosa	Negativo	PH	5,5	PH	5,5	PH	5,5	PH	6
Calcio	9,3 mg %	Glucosa	Negativo	Paraclínicos (23/12/2019)		Nitritos	Negativo	Densidad	1018	Densidad	1021	Densidad	1021	Densidad	1017
Fósforo	3,2 mg %	Nitritos	Negativo	Citoquímico de orina		Proteínas	0,0 mg/dl	Eritrocitos	1 x CAP	Eritrocitos	1 x CAP	Eritrocitos	5 x CAP	Eritrocitos	3 x CAP
Glicemia	92 mg %	Proteínas	0,0 mg/dl	PH	5,5	Microalbuminuria	757 mg/dl	Leucocitos	1 x CAP	Glucosa	Negativo	Leucocitos	19 x CAP	Leucocitos	21 x CAP
Acido úrico	8,1 mg %	Otros		Densidad	1014	Otros		Glucosa	Negativo	Nitritos	Negativo	Glucosa	Negativo	Glucosa	Negativo
Albúmina	4,6 g %	Proteínas 24 hrs	2	Eritrocitos	2 x CAP	Depuración de creatinina calculada	54 ml/min	Nitritos	Negativo	Proteínas	100,0 mg/dl	Nitritos	Negativo	Nitritos	Negativo
Hematología		Depuración de creatinina calculada	54 ml/min	Leucocitos	1 x CAP	Relación albúmina/ creatinina	872 mg/gr	Proteínas	100,0 mg/dl	Microalbuminuria	1149 mg/dl	Proteínas	100,0 mg/dl	Proteínas	100,0 mg/dl
Hemoglobina	17,4 g %	Nitrógeno uréico	48 mg %	Glucosa	Negativo	Nitrógeno uréico	18 mg %	Microalbuminuria	1073 mg/dl	Otros		Otros		Microalbuminuria	784 mg/dl
Hematocrito	54 %	Creatinina	1,4 mg %	Nitritos	Negativo	Creatinina	1,4 mg %	Otros		Depuración de creatinina calculada	54 ml/min	Depuración de creatinina calculada	50 ml/min	Otros	
Leucocitos	6,2 x 1000	Sodio	144 mEq/L	Proteínas	100,0 mg/dl	Potasio	5,0 mEq/L	Depuración de creatinina calculada	59 ml/min	Nitrógeno uréico	19 mg %	Nitrógeno uréico	26 mg %	Depuración de creatinina calculada	40 ml/min
PTH	75 ng/ml	Potasio	4,2 mEq/L	Otros		Calcio	10,0 mg %	Nitrógeno uréico	20 mg %	Relación albúmina/ creatinina	811 mg/gr	Creatinina	1,5 mg %	Relación albúmina/ creatinina	890 mg/gr
		Cloro	108 mEq/L	Proteínas 24hrs	2	Glicemia	91 mg %	Creatinina	1,3 mg %	Creatinina	1,4 mg %	Potasio	5,1 mEq/L	Creatinina	1,8 mg %
		Glicemia	83 mg %	Depuración de creatinina calculada	50 ml/min	Niveles de vitamina D	23	Sodio	143 mEq/L	Potasio	4,7 mEq/L	Calcio	9,4 mg %	Sodio	142 mEq/L
		Transaminasas GO	50 U/L	Nitrógeno uréico	17 mg %	PSA	0,9 ng/ml	Potasio	4,8 mEq/L	Calcio	10,8 mg %	Glicemia	98 mg %	Potasio	5,2 mEq/L
		Transaminasas GP	38 U/L	Creatinina	1,5 mg %	Hematología		Calcio	10,0 mg %	Fósforo	2,6 mg %	Ácido úrico	8,2 mg %	Calcio	9,1 mg %
		Coolesterol	202 mg %	Potasio	4,8 mEq/L	Hemoglobina	17,2 g %	Glicemia	83 mg %	Glicemia	96 mg %	Niveles de vitamina D	28	Fósforo	3,4 mg %
		Triglicéridos	127 mg %	Ácido úrico	7,5 mg %	Hematocrito	53 %	Ácido úrico	7,3 mg %	Ácido úrico	8,7 mg %	Hematología		Glicemia	93 mg %
		LDL	128 mg %	Glicemia	90 mg %	Leucocitos	6,7 x 1000	Hemoglobina glicosilada	5,8	Colesterol	237 mg %	Hemoglobina	16,8 g %	Ácido úrico	5,7 mg %
		HDL	49 mg %	Hematología		Plaquetas	263 x 1000	Niveles Vitamina D	28	HDL	53	Hematocrito	53 %	Albúmina	4,7 g %
		Hematología		Hemoglobina	18,5 g %			PTH	74 ng/ml	Triglicéridos	181 mg %	Leucocitos	6,3 x 1000	Colesterol	194 mg %
		Hemoglobina	16,7 g %	Hematocrito	53 %			Hematología		Hemoglobina glicosilada	5,5	Plaquetas	201 x 1000	HDL	44
		Hematocrito	47 %	Leucocitos	7,0 x 1000			Hemoglobina	18,3 g %	Hematología				LDL	123
		Leucocitos	5,5 x 1000	Plaquetas	209 x 1000			Hematocrito	56 %	Hemoglobina	18,1 g %			Triglicéridos	132 mg %
		Plaquetas	199 x 1000					Leucocitos	5,9 x 1000	Hematocrito	57 %			PSA	2,3 ng/ml
								Plaquetas	215 x 1000	Leucocitos	6,4 x 1000			Hematología	
										Plaquetas	219 x 1000			Hemoglobina	17,4 g %
														Hematocrito	53 %
														Leucocitos	6,0 x 1000
														Plaquetas	244 x 1000

Con base en ello, como médico tratante del caso en mención, la prescripción se hizo de manera pertinente y consecuente, en aras de garantizar la continuidad y la adherencia a la terapia farmacológica, pues es bien sabido que se cuenta con algunas dificultades logísticas que impiden garantizar la continuidad de la terapia enzimática; aunado a ello, no se genera el confort ideal en el paciente sometido a esta terapia por la necesidad de someterse a infusión intravenosa obligatoria mensual, que pudiera ser o no tolerada.

De esa forma, se le explicó al paciente el beneficio de la terapia chaperona, condicionado por la presencia de mutación susceptible, lo que hace que el fármaco propuesto facilite el plegamiento de la enzima defectuosa para ejercer su mecanismo de acción adecuado. Se contó con una buena recepción y adherencia por parte del paciente y de su cuidadora, por lo cual fue posible la continuidad y, lo más importante, la adecuada tolerancia, sin efectos secundarios o adversos. Cabe anotar que el paciente está bajo control trimestral con ayudas diagnósticas de seguimiento, orientado a evaluar el potencial compromiso de la enfermedad, con su habitual comportamiento de enfermedad de depósito en los principales órganos blanco, tales como riñón, corazón, sistema nervioso periférico, sistema de conducción auditivo neurosensorial y piel.

Al tener en cuenta el punto de partida de la terapia chaperona, en este caso el objetivo principal es que el paciente tenga una calidad de vida óptima y evitar en lo posible la progresión del daño en los órganos blanco. De acuerdo con la experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Fabry, se puede afirmar que se han obtenido buenos resultados con este paciente, a pesar del compromiso multisistémico descrito, es un paciente completamente funcional y autónomo en sus actividades básicas cotidianas con parámetros clínicos y marcadores bioquímicos con tendencia a la estabilidad.

La deficiencia de la enzima α -Galactosidasa A en la enfermedad de Fabry provoca una acumulación anormal de glucoesfingolípidos, principalmente la globotriaosilceramida (Gb3) y su forma deacetilada globotriaocilesfingosina (Lyso-Gb3) en varias células de los órganos. Además, es una patología multisistémica donde las presentaciones clínicas típicas comienzan en la infancia o adolescencia, principalmente: acroparestesia, angioqueratomas, síntomas gastrointestinales, opacidades corneales y manifestaciones renales [3]. En la edad adulta se ven más comúnmente las afectaciones cardíacas y del sistema nervioso central, siendo la hipertrofia del ventrículo izquierdo concéntrica el hallazgo más importante. Otros hallazgos incluyen fibrosis miocárdica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, anomalías de las válvulas aórtica y mitral, y anomalías de la conducción [4, 5].

Asimismo, la afectación renal en la enfermedad de Fabry se caracteriza por la proteinuria y la disminución progresiva de la función renal causada por la acumulación de Gb3, especialmente en los podocitos. La proteinuria podría ser la primera manifestación del daño renal en la enfermedad de Fabry; como la proteinuria inicial se da una disminución en la tasa de filtración glomerular, el antecedente de hipertensión y el sexo masculino se asocian a una evolución más rápida de la nefropatía de Fabry [6]. El pronóstico de los pacientes con enfermedad de Fabry está afectado, con una esperanza de vida significativamente menor, sobre todo en los pacientes no tratados, según el Registro Internacional de Fabry [7].

La progresión de la enfermedad renal en los pacientes tratados con terapia de reemplazo enzimático se ve relacionada, en cierta medida, con la gravedad de la enfermedad previo al inicio del tratamiento. Por esta razón, es clave que el inicio de la terapia de reemplazo enzimático o de chaperona farmacológica se dé antes del desarrollo de glomeruloesclerosis y proteinuria significativas y de esa manera prevenir el deterioro renal [8,9].

En el presente reporte de caso se ha expuesto la respuesta adecuada del paciente en manejo con la chaperona farmacológica migalastat. Por lo tanto, aquel paciente con enfermedad de Fabry que curse con manifestaciones típicas y una mutación en el gen GLA confirmada y que esta sea susceptible para migalastat, tiene esta excelente opción terapéutica con resultados favorables para sus signos y síntomas.

Conclusiones

La presentación de este caso pone en contexto varias cuestiones a resaltar. Primero, la enfermedad de Fabry es una enfermedad genética multisistémica ligada al cromosoma X y su diagnóstico debe detallar el tipo de mutación (*missense* o *nonsense*). En segundo lugar, se debe tener en cuenta la afectación multiorgánica y el seguimiento de los biomarcadores de la enfermedad, sin la preconcepción de un fenotipo típico de la patología. En tercer lugar, la consejería genética a los familiares de paciente con diagnóstico confirmado de la enfermedad de Fabry es muy importante, dado que esto permite encontrar casos positivos y puede brindar opciones terapéuticas tempranas para prevenir desenlaces fatales. Por último, el hecho de que migalastat (chaperona farmacológica) sea un tratamiento oral efectivo y seguro se traduce en comodidades y beneficios para el paciente junto con su entorno, y esto permite una mejoría significativa en la calidad de vida del paciente.

Consideraciones éticas

Previa explicación se firma consentimiento informado y el paciente lo hace bajo las siguientes condiciones: en las cuales su identidad se mantiene en anonimato y se toman solamente datos de los paraclínicos para su análisis, con el fin de la realización del reporte de caso. Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar al paciente. No fue necesario someter este artículo a comité de ética de la institución, ya que es un caso clínico, el cual no necesita dicha autorización.

Contribución de los autores

Juan Carlos Tobón Pereira: médico tratante que identificó el caso, solicitud de la firma del consentimiento y explicación al paciente, realización de la extracción de los datos relevantes de la historia clínica y revisión de literatura, y desarrollo de la redacción del reporte del caso; Juan Camilo Vásquez Gómez: análisis de los datos, redacción del reporte del caso, búsqueda de literatura pertinente para el caso y seguimiento del proceso de publicación.

Declaración de fuentes de financiación

La presente investigación se realizó con el apoyo de Pint Pharma de Colombia.

Conflictos de interés

Juan Carlos Tobón: no tiene ningún conflicto de intereses; Juan Camilo Vásquez: durante la realización del estudio se desempeña como empleado de Pint Pharma de Colombia.

Referencias

- [1] Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(30):1-49. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30> ↑Ver página 2, 3, 4
- [2] Tomsen J, Passemard S, García N, Díaz ZV, González R, Nedergaard J, *et al.* Impact of Chemical Composition on the Nanostructure and Biological Activity of α -Galactosidase-Loaded Nanovesicles for Fabry Disease Treatment. *ACS Appl Mater Inter.* 2021;13(7):7825-38. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c16871> ↑Ver página 2
- [3] 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(11):750-60. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.750> ↑Ver página 6

- [4] Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, *et al.* Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008;130(3):367-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.007> ↑Ver página 6
- [5] Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart, A, Nicholls K, *et al.* Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(9):1093-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.018> ↑Ver página 6
- [6] 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;24(7):2102-11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp031> ↑Ver página 7
- [7] 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;11(11):790-6. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181bb05bb> ↑Ver página 7
- [8] Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, *et al.* Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52(5):353-8. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102797> ↑Ver página 7
- [9] Germain DP, Giugliani R, Bichet DG, Wilcox WR, Hughes DA, Amartino HM, *et al.* Efficacy of migalastat in a cohort of male patient with classic Fabry phenotype in the FACETS phase 3 study (abstract no. 102). *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):S52. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.111> ↑Ver página 7