



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

SECRETARIA DE SALUD

**CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA Y FENOTÍPICA DE UNA FAMILIA
MEXICANA CON DOS MUJERES AFECTADAS POR ENFERMEDAD DE
FABRY Y REPORTE DE UNA NUEVA MUTACIÓN.**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA

DR. HERACLIO CONSTANTINO GUTIÉRREZ MÚGICA

TUTORES DE TESIS

DRA. MARÍA DEL REFUGIO RIVERA VEGA

DR. SERGIO ALBERTO CUEVAS COVARRUBIAS

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Estimar la magnitud real del agradecimiento no es tarea sencilla, por ello, no quisiera olvidar a alguien y simplemente les diré GRACIAS a todas aquellas personas que ayudaron a materializar éste importante logro profesional.

Gracias a mis compañeros residentes.

Gracias a mis médicos de base.

Gracias a mis compañeros trabajadores de la unidad 311-A.

En especial Gracias a mis pacientes, de quienes he tomado tanto y aprendido muchísimo y a quienes espero haber retribuido aunque sea un poco a aquellos seres maravillosos y diferentes que me han permitido el honor de servir como médico genetista en formación, siempre tendrán un lugar especial en mi vida.

GRACIAS a mi familia, tengo tanta suerte de tenerlos!

No es posible expresar en palabras la gratitud y amor que merece la persona quien ha sido el motor de todo esto, a Cynthia, mi esposa, sin ti esto ni siquiera hubiera aparecido en mi vida, mi camino está ligado al tuyo y me siento bendecido por ello.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Gb-3. Globotriaocilceramida

EDL. Enfermedad de depósito lisosomal

a-Gal A. Alfa Galactosidasa A

EF. Enfermedad de Fabry

TRE. Terapia de reemplazo enzimático

M6P. Manosa-6-fosfato

M6PR. Receptor de Manosa-6fosfato

TAC. Tomografía axial computarizada

RMN. Resonancia magnética nuclear

INDICE

I. Portada	1
II. Agradecimientos	2
III. Siglas y abreviaturas	3
IV. Indice	4-5
V. Resumen	6-7
VI. Antecedentes	8
Incidencia y prevalencia	8
Manifestaciones clínicas	8
Forma clásica	9-18
Variantes atípicas	19
Patrón de herencia	20
Lisosomas	20-21
Fisiopatología	21-23
Gen y producto protéico	23-24
Relación genotipo-fenotipo	24-25
Diagnóstico	26
Tratamiento	26
Manejo	27-28
VII. Planteamiento del problema y justificación	29
VIII. Objetivos generales	29
IX. Objetivos particulares	29
X. Diseño del estudio	30
Variables	30

XI. Material y métodos	30
Criterios de inclusión	30
Criterios de exclusión	30
Resultado de análisis del gen <i>GLA</i>	30-31
XII. Caso clínico	31
Antecedentes heredo familiares	31
Antecedentes personales patológicos	31
Antecedentes gineco-obstétricos	32
Padecimiento actual	32
Estudios de laboratorio	32-34
Examen oftalmológico	34-35
Examen cardiaco	36
Examen neurológico	36
XIII. Discusión	37-39
XIV. Referencias	40-46

III. RESUMEN.

La enfermedad de Anderson-Fabry es un error innato del metabolismo por depósito lisosomal, resultado de una alteración en la actividad de la enzima α -Galactosidasa por una mutación en el gen *GLA*, que lleva a la progresiva acumulación en los lisosomas de la globotriaocilceramida o Gb3. Los efectos clínicos de ésta acumulación anormal de Gb3 afectan prácticamente todos los sistemas y órganos del cuerpo. Se trata de una patología con herencia ligada al cromosoma X. No se conoce la incidencia exacta pero se ha estimado que es de alrededor de 1/40,000-50,000 en varones.

Se han descrito diversos fenotipos de acuerdo a la presentación clínica; una variante clásica en donde los síntomas pueden empezar alrededor de los 8 años de edad y los varones afectados presentan acroparestesias, hipohidrosis, opacidades lenticulares cuya forma es la córnea verticilada. También se presenta proteinuria y deterioro renal progresivo, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad cerebrovascular y alteraciones vasculocutáneas llamados angioqueratomas. Se han descrito también otras variantes fenotípicas en individuos con niveles de actividad enzimática mayores al 1% y entre ellas se cuentan la variante cardíaca, con una presentación más tardía y el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, cardiomiopatía, insuficiencia mitral y proteinuria sin progresar a falla renal. Por otro lado, la variante renal presenta falla renal y generalmente sin alteraciones cutáneas. El principal mecanismo para explicar el cuadro clínico es por la acumulación de Gb3 en los lisosomas de células en prácticamente la totalidad del organismo siendo más evidente en los miocitos de los vasos sanguíneos y en los podocitos renales, ésta acumulación sostenida lleva a daño celular, disminución en la función y deterioro del órgano afectado, generalmente por hipoperfusión. Recientemente se han descrito otros mecanismos que contribuyen al padecimiento.

En los padecimientos con herencia ligada al cromosoma X, todo varón que tenga la mutación será afectado independientemente de que el gen se comporte como dominante o recesivo. Sin embargo, en las mujeres, los padecimientos con herencia recesiva ligada al cromosoma X, en general solo se observan si los 2 *alelos* presentan la mutación, situación muy rara que solo se encuentra en casos especiales, por lo que se considera a las mujeres como hetreocigotas portadoras de la enfermedad. Sin embargo, en la enfermedad de Fabry, se ha observado que algunas las mujeres heterocigotas para la mutación presentan manifestaciones clínicas del padecimiento pero con un fenotipo menos severo con respecto a los varones. Esto es atribuible al mecanismo de inactivación del cromosoma X, que ocurre al azar y en diferentes proporciones en distintos tejidos y órganos. Por tanto, no es posible definir o predecir el grado de afectación en las mujeres heterocigotas y se han reportado cuadros clínicos tan graves como en los varones. En el presente estudio, se

describe una familia con 2 mujeres con manifestaciones clínicas de enfermedad de Fabry, madre e hija, en las que se confirmó la enfermedad a nivel bioquímico y se encontró una mutación heterocigota en el gen *GLA* y por tanto son candidatas para la terapia de reemplazo enzimático ya existente.

IV. ANTECEDENTES.

Han transcurrido más de 100 años desde la primera descripción realizada de la enfermedad. En 1898, en Inglaterra, Anderson reportó un caso de un paciente con angioqueratoma corporis diffusum, un varón de 39 años de edad que además presentaba proteinuria, venas varicosas y linfedema. Acertadamente sugirió la posibilidad que se trataba de una enfermedad sistémica que afectaba la vasculatura renal[1]. En el mismo año, Fabry, en Alemania de manera independiente hizo la descripción de un varón de 13 años de edad al que diagnosticó con púrpura nodularis y llevó a cabo un seguimiento de 30 años documentando albuminuria, lesiones cutáneas y aneurismas de pequeños vasos, clasificándolo posteriormente como angioqueratoma corporis diffusum[2].

Contribuciones posteriores, enriquecieron la descripción clínica del cuadro, la anhidrosis y acroparestesias descritos por Steiner y Voerner. Ellos realizaron además biopsias cutáneas donde documentaron la presencia de ectasias y aneurismas vasculares así como atrofia de las glándulas sudoríparas, que correlacionaron con la hipohidrosis y la intolerancia a los cambios de temperatura por estos pacientes[3]. En 1947, Pompen y colaboradores hicieron una descripción detallada de hallazgos postmortem en dos hermanos afectados que murieron de falla renal, siendo notable la presencia de anomalía en vacuolas y vasos sanguíneos en todo el cuerpo[4]. Con esos hallazgos, tuvieron el acierto de sugerir que se trataba de una enfermedad de depósito generalizado. Posteriormente se estableció la naturaleza lipídica del material de depósito realizada por Scriba [5], y fue el mismo Scriba y Hornsostel, los primeros en hacer un diagnóstico confirmatorio en un paciente vivo a partir de una biopsia cutánea y demostrar los depósitos de lípidos[6]. Si bien ya se conocía la naturaleza hereditaria, fue hasta 1965 que Opitz y colaboradores concluyeron un patrón de herencia, recesiva ligada al X por análisis de genealogías[7].

Otra contribución importante fue por Sweeley y Klionsky quienes aislaron y caracterizaron dos glicoesfingolípidos neutrales de un riñón de un paciente afectado, la globotriaocilceramida y la galabioilceramida[8]. En base a estos hallazgos, ellos clasificaron la enfermedad de Fabry como una esfingolipidosis, demostrándose posteriormente que el depósito era en proporción mucho mayor de globotriaocilceramida que de galabioilceramida.

En 1967, Brady y colaboradores demostraron que el defecto enzimático estaba en una ceramida-trihexosidasa, una galactosil-hidrolasa del lisosoma requerida para el correcto catabolismo de la globotriaocilceramida[9] y fue Kint, quién utilizando sustratos sintéticos caracterizó de manera definitiva el defecto de la actividad enzimática como una α -galactosil-hidrolasa[10]. Posteriormente se describieron dos tipos de enzimas, la α -galactosidasa A y la α -galactosidasa B[11], ésta última demostrándose después que es una

α -N-acetilgalactosaminidasa involucrada con la enfermedad de Schindler que puede tener angioqueratoma y glicopeptiduria[12]. Sin embargo, parece haber solo una α -galactosidasa A, la enzima defectuosa y responsable de la enfermedad de Fabry. En 1989, se logró el aislamiento de la secuencia genómica completa de la α -galactosidasa A humana[13], permitiendo por primera vez caracterizar las mutaciones responsables de enfermedad y mejorar la detección de portadores, enfermos y el diagnóstico prenatal al mismo tiempo que llevó a esfuerzos para la búsqueda de un tratamiento.

1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La prevalencia estimada de Enfermedad de Fabry es de uno por cada 117,000 recién nacidos vivos con una variación de 1/40,000 [14] a 1/400,000 [15] y estudios de tamizaje neonatal han encontrado una inesperada prevalencia tan alta como 1/3100 [16], es una enfermedad panétnica. En México, su incidencia y prevalencia no están documentadas y las estimaciones se basan únicamente en el fenotipo clásico y se cree que es mayor si se toman en cuenta la variante renal y cardiaca. La gran mayoría son casos familiares, siendo pocos los casos que se presentan *de novo*.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por el momento no se han unificado criterios diagnósticos para la enfermedad de Fabry, pero en términos generales se debe sospechar de todo varón o mujer con los siguientes signos y síntomas:

- Crisis periódicas de dolor, predominantemente en las extremidades, llamados acroparestesias.
- Insuficiencia renal de etiología desconocida
- Hipertrofia ventricular izquierda sin causa aparente.
- Angioqueratoma, preferentemente la variante corporis diffusum
- Hipohidrosis.
- Cornea verticilada.
- Catarata
- Antecedente personal o familiar de enfermedad cerebrovascular en individuos menores de 40 años

La historia natural de la enfermedad de Fabry involucra un amplio espectro fenotípico que va desde la forma clásica-severa hasta formas consideradas “atípicas” como la variante renal y cardíaca.

Forma clásica.

Hemicigotos afectados.

En esta forma los varones afectados tienen menos del 1% de la actividad enzimática [17]. Los síntomas generalmente aparecen en la infancia o adolescencia, siendo el síntoma más frecuente y prematuro, la neuropatía en forma de crisis espontáneas de dolor urente, llamados acroparestesias en crisis episódicas y la aparición de lesiones vasculocutáneas o angioqueratomas e hipohidrosis por disautonomía . En esta forma la proteinuria puede detectarse de manera temprana, la progresión a falla renal será a partir de la tercera década de la vida siendo una causa importante de mortalidad junto con la afectación cardíaca y neurológica.

Lesiones cutáneas

Angioqueratoma.

Son cúmulos de lesiones papulares o maculares puntiformes, de coloración rojiza o azulada oscura, no disminuyen con la digito presión y generalmente se agrupan densamente alrededor de la cicatriz umbilical, caderas, región lumbar, inguinal, triángulo femoral, escrotal y pliegue glúteo, con una distribución simétrica pero presentando gran variación entre individuos.

Las lesiones pueden aparecer también en mucosa oral, conjuntiva y otras zonas mucosas. Pueden ser una manifestación temprana del padecimiento. Según Orteu et al, están presentes en el 66% de varones y el 36% de mujeres y se ha encontrado correlación entre la presencia de manifestaciones vasculocutáneas con la severidad de la enfermedad sistémica [18].

Si bien se han descrito individuos con afección sistémica severa y ausencia de angioqueratomas es obligado hacer una exploración dermatológica cuidadosa en un paciente con sospecha de EF, por el contrario, en un paciente con angioqueratoma, se deben buscar datos que apoyen el diagnóstico hacia el padecimiento [19]. Si bien se trata de angiectasias puede haber una ligera hiperqueratosis en lesiones de mayor tamaño. Histológicamente se caracterizan por:

- Vasos dilatados cubiertos por endotelio en la dermis papilar.
- Banda delgada de colágeno que separa la dermis papilar de la epidermis.

- Hiperqueratosis ortoqueratósica compacta y focal.
- Grado variable de elongación de las crestas epidérmicas que tienden a abrazar los vasos como cestas.

El abordaje de las lesiones debe incluir una dermoscopia, biopsia de piel y microscopía electrónica de manera secuencial en el proceso diagnóstico. Cabe mencionar que el angioqueratoma no es exclusivo de EF y puede haber otras variantes no relacionadas a la enfermedad de depósito (Tabla 1) que nos orienten a sospechar de EF, también el patrón de distribución como su ubicación, morfología y la correlación histopatológica (Fig. 1). En EF la variante mas frecuentemente asociada es el angioqueratoma corporis difusum (Fig. 2).



Fig. 1. Diferentes tipos de angioqueratoma. A) Lesiones numerosas y de pequeño tamaño localizadas en la zona escrotal, características de angioqueratomas de Fordyce, B) Angioqueratomas de pequeño tamaño localizados en glúteos de una mujer con perrniosis, característicos de angioqueratomas de Mibelli, C) Ejemeplo de angioqueratoma adquirido solitario formando una placa y D) lesiones de angioqueratomas agrupadas en un brazo, características del angioqueratoma circunscrito neviforme.

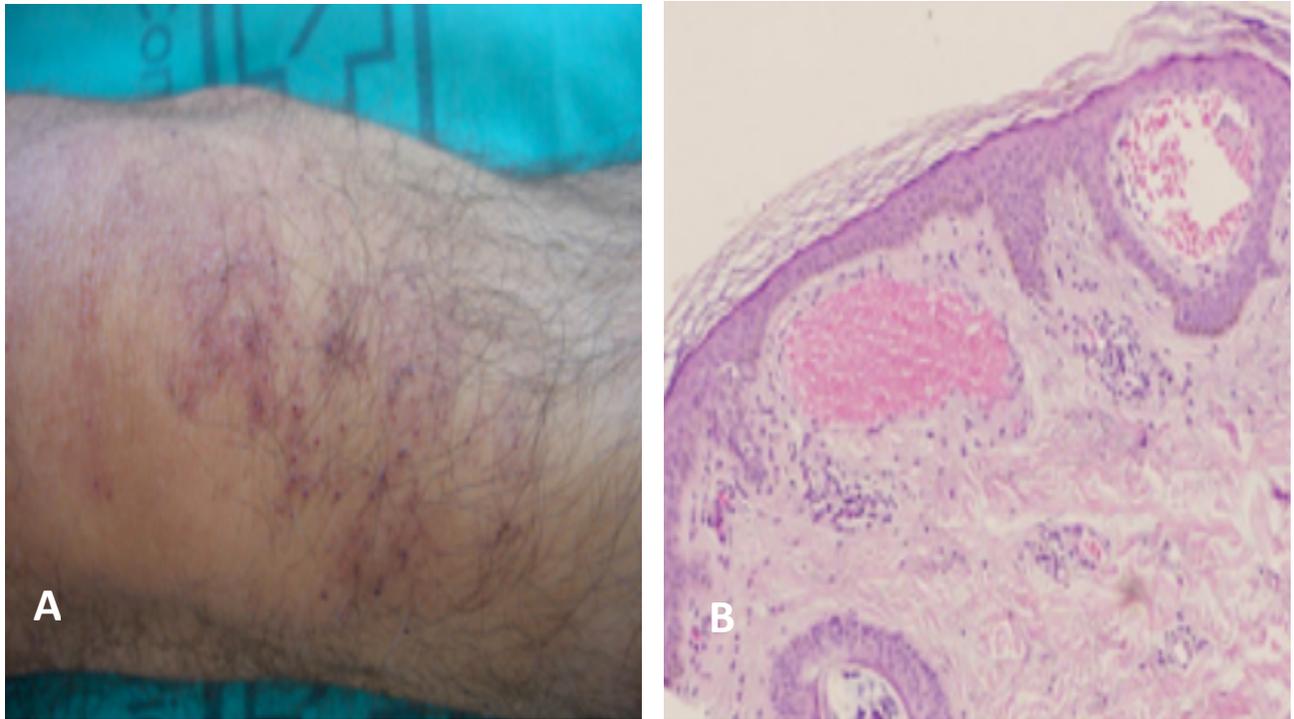


Fig. 2. A) lesiones en rodillas de angioqueratoma corporis difussum en un paciente con enfermedad de Fabry, B) Aspecto histológico de las lesiones del mismo paciente, tinción de hematoxilina-eosina. Se observan las dilataciones vasculares y algunas de ellas rellenas con hematíes en la dermis superficial e hiperqueratosis epidérmica reactiva.

Tipos de angioqueratoma	Asociación mas frecuente
Angioqueratomas de Mibelli	Asociados con frío
Fordyce	En el área genital
Angioqueratoma corporis difussum	Enfermedad de Fabry
Angioqueratoma circunscrito neviforme	Edades tempranas
Angioqueratomas solitarios o múltiples	Inicio en edad adulta

Tabla 1. Tipos de angioqueratoma y sus asociaciones más frecuentes.

Hipo/Anhidrosis

Otro hallazgo muy constante es la hipohidrosis, pudiendo llegar a anhidrosis, que exacerba los episodios de dolor por la incapacidad disminuída de responder a cambios ambientales de temperatura.

Acroparestesias.

Crisis de dolor episódico, descrito como dolor urente o quemante, agonizante en la porción distal de las extremidades. Es un dato clínico temprano y aparece generalmente alrededor de los 10 años de edad [20]. Los episodios pueden durar desde unos pocos minutos hasta días enteros y usualmente son iniciadas por ejercicio, agitación emocional, cambios abruptos en temperatura y/o humedad, y cansancio excesivo. Dentro del mismo cuadro no es infrecuente que el dolor sea irradiado a las zonas proximales y a diferencia de otros datos clínicos, las acroparestesias disminuyen en frecuencia e intensidad en la mayoría de los casos. Algunas crisis pueden ser tan intensas que incapacitan al individuo o incluso algunos contemplan el suicidio.

Se cree que las acroparestesias son ocasionadas por el acúmulo de Gb3 en los miocitos de las paredes de los vasos sanguíneos disminuyendo progresivamente la luz vascular, aunado a los estímulos que provocan espasmo, que a su vez ocasionan isquemia y conduce al dolor.

Afección cardíaca.

Es una manifestación importante que resulta de la progresión en el depósito del glicoesfingolípidos, que se presenta principalmente en varones adultos [22].

Primordialmente los efectos serán observables a partir de la tercera década de la vida e incluyen acúmulo y afección miocárdica con posterior hipertrofia ventricular izquierda (Fig. 3) y las subsecuentes anormalidades electrocardiográficas que muestran el crecimiento miocárdico, como son, cambios en el segmento ST e inversión de la onda T. Se han descrito otras anormalidades como arritmia, taquicardia supraventricular intermitente y un segmento P-R acortado. Estudios ecocardiográficos demuestran una incidencia mayor de prolapso de la válvula mitral y un aumento en el grosor del septo interventricular de la pared septal posterior [23, 24, 25].

Los hallazgos ecocardiográficos con modo bi-dimensional en modo M son muy similar a aquellos pacientes vistos en amiloidosis [26]. Los estudios con Resonancia magnética (MRI) muestran una marcada hipertrofia concéntrica y una hipointensidad en la pared ventricular izquierda [27].

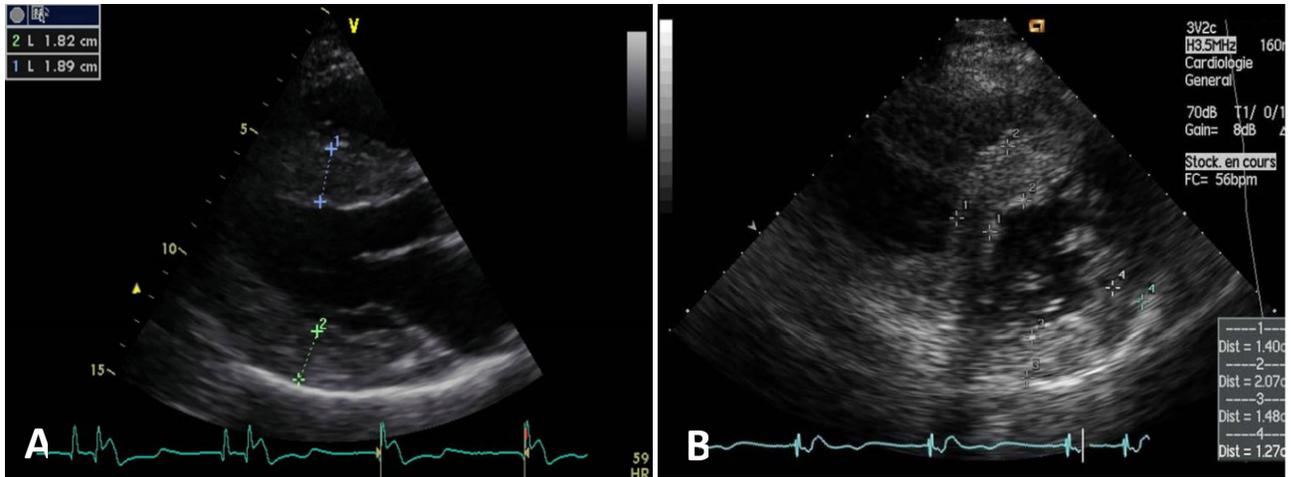


Fig. 3. Ecocardiografía. A) Eje parasternal largo donde se observa hipertrofia ventricular izquierda difusa con aumento en el grosor septal. B) Proyección paraesternal corta en donde se observa hipertrofia ventricular izquierda.

Otras manifestaciones tardías incluyen incluyen angor pectoris, isquemia miocárdica e infarto, falla cardiaca congestiva y regurgitación mitral severa, éstos hallazgos pueden ser exacerbados por hipertensión arterial sistémica relacionado a enfermedad renal secundaria al acúmulo de esfingolípidos [28].

Afección neurovascular

La enfermedad cerebrovascular es resultado de afección multifocal de pequeños vasos y pueden incluir trombosis, isquemias transitorias o establecidas, isquemia de la arteria basilar, aneurismas, convulsiones, hemiplegia, hemianestesia, afasia o franca hemorragia [29]. Estas manifestaciones son predominantemente por arteriopatía de la circulación cerebro vascular (Fig. 4). Estudios han reportado un promedio de edad para cualquiera de las alteraciones anteriores de 33.8 años de edad [30]. Alteraciones cognitivas han sido descritas también [31]. Hallazgos importantes se han realizado incluso sin evidencia clínica [32].

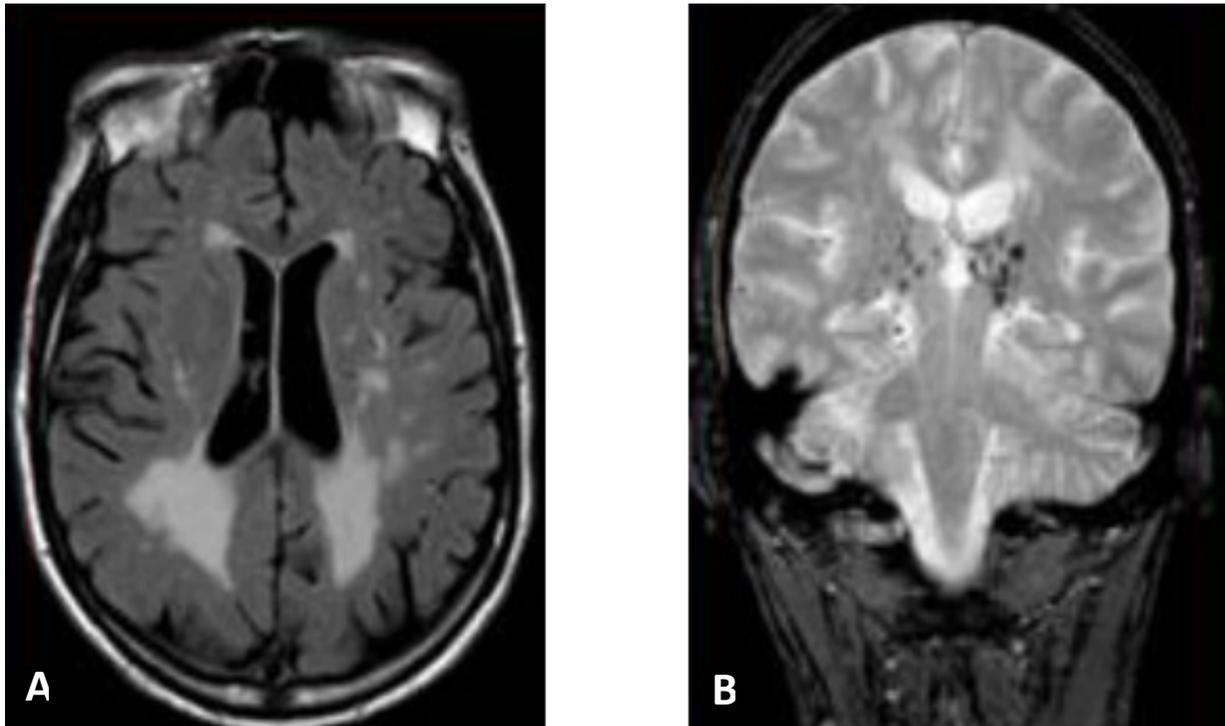


Fig. 4. Hiperintensidades y microinfartos. A) FLAIR y secciones microaxiales en RM que muestran múltiples lesiones en sustancia blanca en ambos hemisferios en un paciente de 53 años de edad, B) Microinfartos en el mismo paciente

Afección ocular

El ojo puede afectarse a distintos niveles que van desde la córnea, la conjuntiva, cristalino y retina. Una opacidad corneal característica, observable solo mediante examen con lámpara de hendidura se puede observar en la mayoría de los varones afectados y mujeres heterocigotas. Otra alteración puede verse en forma de una opacidad corneal en forma de finas líneas con patrón radiado, conocida como cornea verticillata (Fig. 5) [33].

Se han descrito dos tipos de opacidad lenticular, un depósito en cápsula anterior o depósitos subcapsulares, que se presentan en un tercio de los varones hemicigotos, generalmente estas opacidades son bilaterales e inferiores, producto del acúmulo de Gb-3 en los vasos sanguíneos. Un segundo tipo de opacidad, probablemente patognomónico, al grado de llamarla catarata Fabry, se ha observado tanto en hemicigotos como heterocigotas [34]. Esta opacidad es posterior y lineal y de aspecto blanquecino-translucente, depósito de material fino granular en o cerca de la cápsula posterior lenticular.

Una fenocopia corneal indistinguible ocurre en pacientes tratados crónicamente con cloroquina o amiodarona [35].

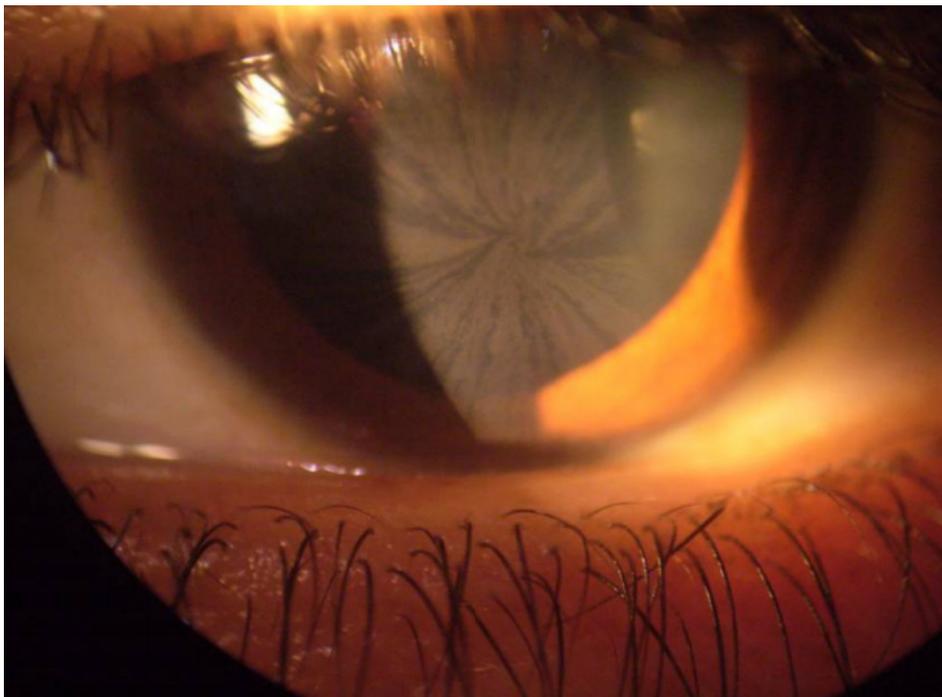


Fig. 5. Córnea de una mujer heterocigota. Las líneas subepiteliales pardas forman el patrón típico radial de la llamada cornea verticillata. La visión no resulta afectada.

Lesiones vasculares conjuntivales y de retina son comunes y representativas de la afectación vascular diseminada sistémica. Su principal característica es la dilatación y tortuosidad capilar en la conjuntiva y retina [36]. Estos datos pueden ser tempranos y aparecer en un individuo normotenso, sin embargo, con el progreso de la edad, acumulación y depósito de Gb-3 pueden traslaparse con datos de enfermedad hipertensiva sistémica.

Afección renal

Una causa mayor de morbi-mortalidad es la afectación renal, la cual aumenta con la edad y es resultado del acúmulo de Gb-3 en el endotelio glomerular, mesangial, intersticial y en los podocitos (Fig. 6), células terminalmente diferenciadas. El almacenamiento también ocurre en el epitelio del asa de Henle, en los túbulos distales y en el endotelio del músculo liso de las arteriolas renales [37]. El daño empieza con microalbuminuria y proteinuria progresivas. Se desarrolla isostenuria acompañada de alteraciones en la reabsorción

secreción y excreción tubular, y una vez que un número considerable de nefronas ha sido dañado la función renal disminuirá progresiva e inexorablemente [38].

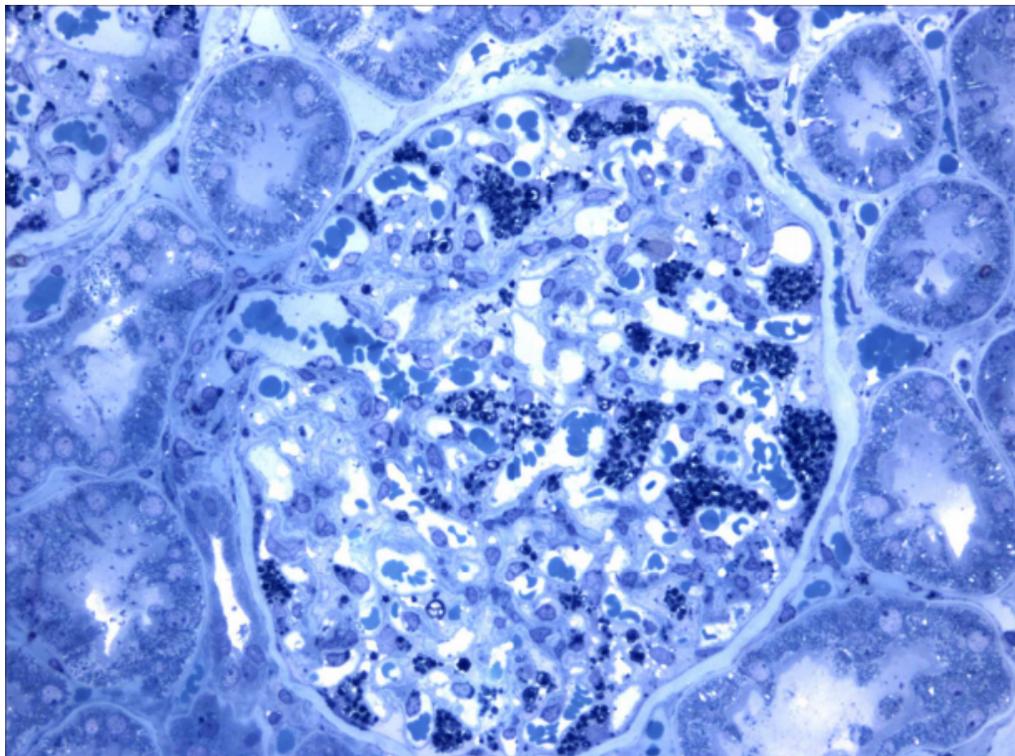


Fig. 6. Microfotografía de biopsia renal. La coloración púrpura en los podocitos muestra donde hay mayor acúmulo de Gb-3 en el riñón.

El deterioro de la función renal, con aparición de azoemia ocurre generalmente en la tercera a quinta década de vida llevando a falla renal terminal alrededor de la cuarta década de la vida [39], presentando uremia y requiriendo diálisis de manera crónica o trasplante. La falla renal constituye la causa de muerte más común en varones sin tratamiento [40].

Dolor

El dolor es un dato clínico temprano y en ocasiones un gran confusor en los primeros estadios de la enfermedad. Generalmente se presenta como crisis dolorosas de aparición en la infancia y puede ser el puntal clínico del establecimiento de la enfermedad, variando enormemente en su duración [41]. Puede llevar desde minutos a días de duración y es descrito como un dolor quemante, intenso, que inicia y predomina en las zonas más

distales de las extremidades; pudiendo irradiarse a otras partes y focalizarse, llegando incluso a confundirse con cólico renal o apendicitis. Las crisis pueden ser iniciadas por estrés emocional, ejercicio, fiebre, cambios bruscos de temperatura y humedad. A medida que aumenta la edad las crisis suelen disminuir en frecuencia e intensidad pudiendo ocurrir lo contrario, y las crisis llegan a ser tan intensas que algunos pacientes tienen ideas suicidas. Otros pacientes describen un malestar de constante incomodidad con parestesias y sensación urente de menor intensidad. Frecuentemente los pacientes que presentan alguna de las dos variantes de dolor son diagnosticados erróneamente como artritis reumatoide, fiebre reumática o neurosis [42].

Gastrointestinales

Estas pueden estar relacionados con el depósito de glicoesfingolípidos en los pequeños vasos intestinales y de los ganglios autonómicos [43]. Episodios de diarrea, dolor abdominal cólico y en menor medida, náusea y vómito son las molestias más comunes, Los hallazgos se encuentran hasta en un 33% de los pacientes varones [44].

Otras manifestaciones clínicas

Debido a la amplia distribución de los depósitos de glicoesfingolípidos se pueden observar cambios menores en otros órganos y sistemas, Cambios y anormalidades vestibulares y auditivas [45], con hipoacusia, a frecuencias altas, presentándose en varones casi universalmente [46]. También, pueden presentar bronquitis o disnea [47], con un patrón obstructivo leve [48].

Se ha descrito enfermedad bulosa, linfedema de extremidades inferiores como manifestación del depósito de Gb-3 en la pared de los vasos linfáticos [49], osteopenia, osteoporosis [50] e incluso se ha reportado priapismo [51].

En relación a las alteraciones hematológicas, se han reportado, anemia, cuentas de reticulocitos elevadas y hierro sérico disminuido, además, de necrosis avascular de la cabeza femoral [52].

Presentación atípica en varones.

Variante cardiaca

Puede presentarse en varones, identificados inicialmente por evaluaciones de otras condiciones médicas no necesariamente relacionadas. Son esencialmente asintomáticos en edades donde otros pacientes con la variante clásica ya habrían fallecido [53]. A diferencia de la forma clásica en donde la actividad de α -Galactosidasa A es indetectable, en la variante cardiaca hay una proporción mayor al 1% de actividad enzimática, esto permite mantener cierto nivel de actividad residual y limita la acumulación de glicos esfingolípidos a órganos y tejidos donde se almacenan de manera preferente. Si bien no presentan la variedad de síntomas clásicos como anhidrosis, acroparestesias, opacidades lenticulares o angioqueratoma, pueden presentar cardiomegalia y anomalías electrocardiográficas, incluso se ha observado cardiomiopatía hipertrófica o infarto miocárdico y proteinuria [54].

Variante renal

La afectación renal es una complicación de la enfermedad de Fabry que ha sido reconocida desde las descripciones originales hechas por Anderson y Fabry y ésta, al igual que la variante cardiaca está asociada a una suficiente cantidad de enzima funcional que prevenga la aparición de síntomas en la infancia y generalmente éstos se presenta y etapa adulta temprana. Otra peculiaridad de éstas variantes es su tendencia a afectar y confinarse a un solo órgano. En el caso de la variante renal, se ha descrito un amplio rango de fenotipos que ponen de manifiesto que la afección sistémica siempre está presente aunque en menor grado [55]. En ésta variante, el riñón está primariamente afectado y los pacientes pueden llegar a falla renal alrededor de los 35 años, siendo notable la aparición de proteinuria desde la adolescencia y otros signos como dishidrosis, acroparestesias, enfermedad cerebrovascular y cardiaca son raramente vistas o con una intensidad menor a la vista en la forma clásica [56].

Patrón de herencia.

La enfermedad de Fabry, tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X, por lo que los varones, hemicigotos para el cromosoma X, portadores de una mutación en el gen de α -galactosidasa A, presentarán manifestaciones clínicas, independientemente de que el gen se comporte como dominante o recesivo [57]. En el caso de las mujeres heterocigotas para la mutación de enfermedad de Fabry, teóricamente, como anteriormente se pensaba, no deberían presentar manifestaciones de la enfermedad, como sucede para los padecimientos clásicos con herencia recesiva ligada al X, sin embargo, la situación es particularmente especial y diferente de lo que hasta hace poco se pensaba para los padecimientos con herencia recesiva ligada al X, en la que las mujeres solo presentaban manifestaciones clínicas en situaciones muy específicas: siendo homocigotas para la mutación o ser portadoras de una translocación balanceada X/autosoma, o bien por una inactivación preferencial del X normal, con respecto al X con la mutación. [58, 59] En la enfermedad de Fabry, se ha observado que las mujeres heterocigotas con frecuencia presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad las cuales difieren significativamente en la progresión y la evolución clínica que presentan los hemicigotos. Sin embargo, se han reportado casos excepcionales de mujeres heterocigotas con fenotipos tan severos como los varones afectados con la variante clásica. Las mujeres heterocigotas generalmente tienen niveles normales de α -galactosidasa A o levemente disminuidos sin relación directa a la presencia o ausencia de sintomatología [60].

Actualmente se señala que la enfermedad de Fabry tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Esta situación es particularmente importante para el asesoramiento genético y para el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático.

Lisosomas

Son organelos encontrados en todas las células de los mamíferos a excepción de los eritrocitos, son ricos en hidrolasas ácidas con capacidad para degradar muchas macromoléculas. Los lisosomas forman parte de un sistema endocítico altamente dinámico y la biogénesis de nuevos lisosomas o de organelos relacionados a los lisosomas requiere la renovación constante de nuevos componentes [61]. Han sido identificados dos receptores manosa-6-fosfato (M6P) por su habilidad para unirse a hidrolasas ácidas solubles que contienen M6P en el aparato de Golgi y transportarlas al sistema endosomal/lisosomal [62]. La disociación posterior de receptor-ligando de M6P es necesaria para la activación de muchas hidrolasas. Alteraciones en la maquinaria proteolítica de los lisosomas o el transporte del sistema endosomal/lisosomal, así como

deficiencia en alguna hidrolasa, activadores o transportadores son consecuencia de sus genes correspondientes, resulta en enfermedades de depósito lisosomal (EDL) en donde hay acumulación de sustratos específicos en los lisosomas.

Entre las funciones de los lisosomas se encuentran: acidificación del lumen lisosomal, secuestro de enzimas lisosomales y degradar productos citoplásmicos. La identificación microscópica de los lisosomas, es difícil debido a lo heterogéneo de su morfología que es consecuencia de su función como organelas digestivas, El espacio que ocupan dentro de la célula es muy variable en los diferentes tipos de células, el tamaño y forma de los lisosomas puede incrementar considerablemente en cualquier tipo celular si se acumula material no degradado, hallazgo clave en las EDL.

El tránsito de enzimas lisosomales pone de manifiesto el importante rol de M6PR y la glicosilación postraslacional puesto que la mayoría de las enzimas lisosomales son sintetizadas como precursores N-glicosilados, La desviación de enzimas lisosomales hacia la vía secretora es dependiente de la adquisición del marcador y sitio de reconocimiento M6P mediante la adición de un grupo fosfato y un segundo paso donde se remueven residuos N-acetilglucosamina que finalmente expone el sitio de reconocimiento M6P [62].

Fisiopatología

La enfermedad de Fabry es un defecto en el catabolismo del glicoesfingolípido globotriaocilceramida por una deficiencia en la enzima α -galactosidasa A que lleva a la inexorable acumulación en la mayoría de los tejidos [10].

Posee un componente lipídico que es una estructura de naturaleza anfipática llamada ceramida, que consiste en una mezcla de 4-esfingenina –esfingosina- y relacionada a una cadena de aminas unidas por enlaces amida que se enlazan a ácidos grasos. Grupos carbohidratos están covalentemente unidos por un enlace glucosídico entre el extremo reducido del carbohidrato y el hidroxilo terminal de la ceramida. La α -galactosidasa A es una glicoproteína con actividad enzimática en forma de homodímero que requiere del cofactor Saposina B para actuar en su sustrato natural in vivo. El producto que se acumula predominantemente en EF y por lo tanto, el mayor sustrato natural para la α -galactosidasa A es – Gal(α 1–4)Gal(β 1–4)Glc(β 1–1')Cer – también llamado GL-3 (Fig. 7). Otro sustrato natural es galabioacilceramida – Gal(α 1–4)Gal(β 1–1')Cer – o Ga2 que también se acumula en EF [63].

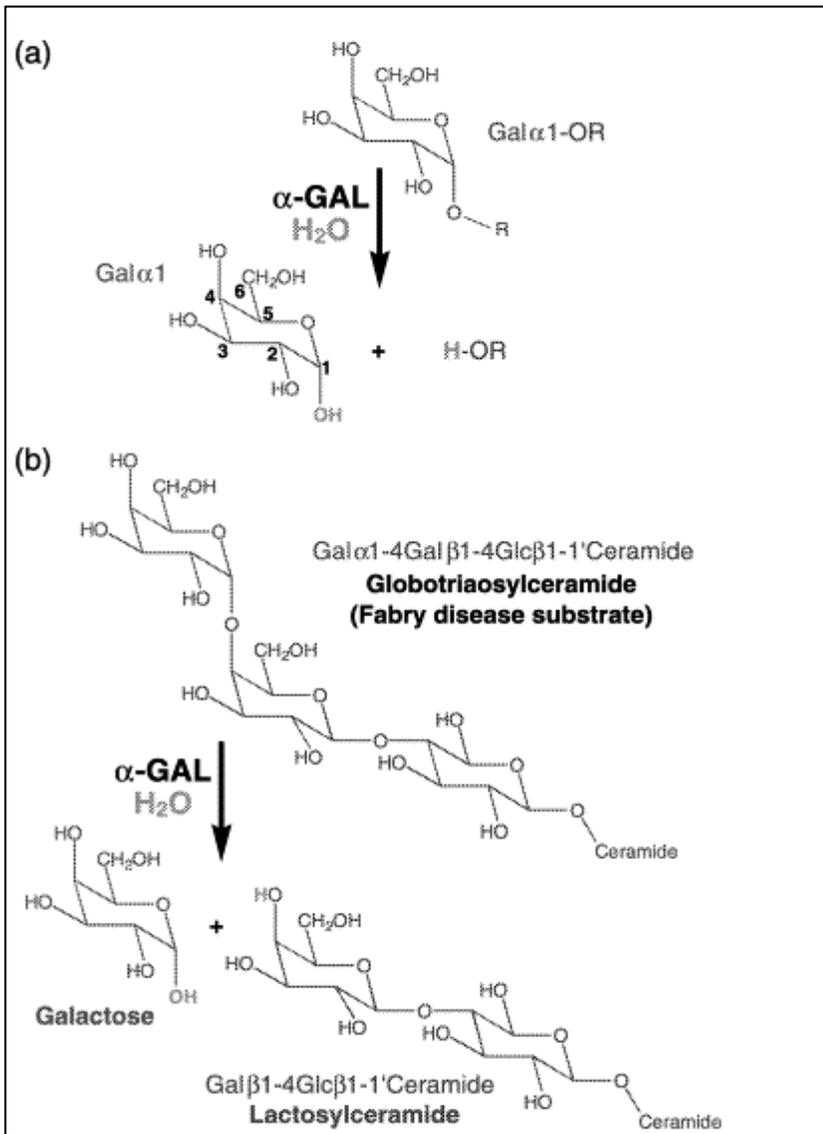


Fig. 7. La reacción catalizada por α -Gal. A) La reacción general de α -Gal. Una galactosa terminal en configuración α -anomérica es cortada a partir de un oligosacárido y glicoproteína produciendo α -galactosa (Gala1) y un alcohol. Los átomos de carbono están numerados sobre la α -galactosa. B) α -Gal en EF. El sustrato, la globotriaocilceramida es cortada por α -Gal para formar lactosilceramida. En ausencia de una enzima funcional, se acumula.

La globotriaocilceramida se acumula en la enfermedad de Fabry particularmente en los lisosomas del endotelio vascular y las células del músculo liso así como en células epiteliales y periteliales de muchos órganos. En individuos normales, la mayor concentración de Gb-3 se encuentra en el riñón, seguido de la aorta, bazo e hígado [64].

El segundo glicoesfingolípido, la galabiolceramida que difiere en su estructura levemente al tener dos carbohidratos y también se acumula anormalmente en hemisigotos pero en menor intensidad y siendo tejido específico pues solo ha sido detectado en riñón, páncreas, corazón derecho, pulmones, sedimento urinario y ganglios espinales [65].

Gen y producto protéico

El locus para la α -Galactosidasa A se encuentra en el brazo largo del cromosoma X [66] en Xq21.3-q22 en donde se encuentra el gen GLA; de aproximadamente 13kb de gDNA y contiene 7 exones [67]. El cDNA es de 1290 bases y codifica un polipéptido de 429 aminoácidos de aproximadamente 55kDa, es posteriormente madurado a su forma lisosomal de 46KDa mediante la remoción de un péptido de señalización por la vía de M6P [68]. La enzima activa es un homodímero que requiere saposina B para actuar en sus sustratos naturales in vivo. El producto de depósito predominante en EF y por lo tanto el sustrato natural para la α -Gal A es Gb3 y en menor medida la Galabiolceramida o Ga2 [69].

La estructura tridimensional de la α -Gal A recombinante humana determinada por cristalografía de rayos X ha mostrado que es una molécula homodimérica, con cada monómero hecho de dos dominios, uno conteniendo el sitio activo y el otro un sándwich beta de hebras b antiparalelas y el C-terminal (Fig. 8). El dominio N-terminal es un barril (b/a) y el dominio C-terminal contiene ocho hebras b antiparalelas empaquetadas. Los residuos 32-328 abarcan el dominio N-terminal y los residuos 329-421 se pliegan en el dominio C-terminal antiparalelo. El sitio N-terminal contiene el sitio activo, el cual está localizado en el extremo C-terminal de las hebras b, de b1-b7, cerca del centro del barril b. Tres carbohidratos N-ligados se encuentran en la superficie de la molécula, lejos del sitio activo y lejos de la interfaz dimérica, esos residuos se acoplan a residuos de aspartato N139, N192 y N215 y se extienden sobre la superficie de la molécula [70]. La enzima se pliega de tal manera que junta 15 residuos en una configuración activa específica para α -galactosidasa. El sitio activo está formado a partir de residuos de cadenas laterales de W47, D92, D93, Y134, C142, K168, D170, C172, E203, L206, Y207, R227, D231, D266 y M267. Los dos sitios activos en el dímero son separados por aproximadamente 50Å. La α -galactosidasa A usa un sistema de reacción de doble mecanismo en donde dos ataques nucleofílicos consecutivos en el carbono del sustrato lleva a la ruptura del enlace glucosídico con la retención del anómero del producto. Los sitios catalíticos nucleofílicos son D170 y el sitio catalítico ácido-base es D231 [71].

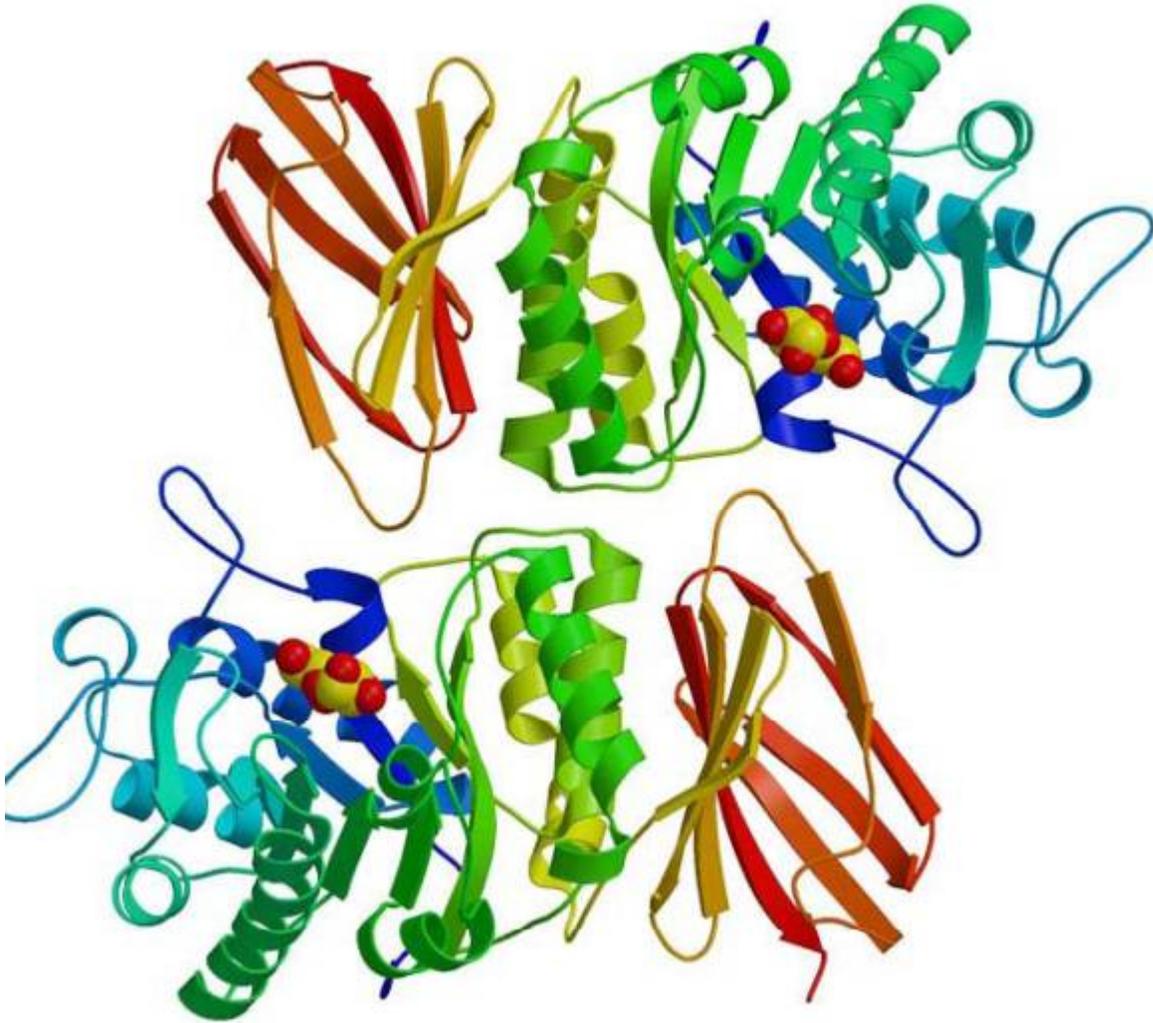


Fig 8: La estructura de α -galactosidasa A. La estructura dimérica está representada como listones. Mostrados de azul a rojo a medida que se dirige del N al C-terminal. El sitio activo está identificado por el producto catalítico de galactosa. Cada monómero del homodímero contiene dos dominios α (β/α)₈ en barril que contienen el sitio activo –de azul a amarillo junto con una cadena b en el dominio C-terminal –amarillo a rojo-.

Relación Genotipo-Fenotipo

Se han descrito aproximadamente 600 cambios en la secuencia del gen *GLA*, incluyendo 435 mutaciones puntuales patogénicas, con pérdida de sentido, sin sentido y de splicing y 150 alteraciones deletéreas que provocan rearrreglos de tamaño limitado, deleciones y duplicaciones que afectan menos de 65 nucleótidos así como 14 polimorfismos [72]. En la tabla 2 se hace un recuento de las mutaciones descritas al momento.

Variantes descritas en el gen GLA			
599 variantes	585 patogénicas	150 rearrreglos cortos (25.6%)	
		435 mutaciones puntuales (74.4%)	345 pérdida de sentido (79.3%)
			58 sin sentido (13.3%)
			32 (7.4%) splicing
	14 polimorfismos	5 codificantes	
	9 no codificantes		

Tabla 2. Mutaciones en el gen *GLA* registradas en el Fabry Outcome Survey

El fenotipo de EF es extremadamente variable, por lo que difícil intentar establecer una correlación genotipo-fenotipo. Se han descrito series de pacientes de considerable tamaño que tienen un fenotipo oligosintomático, generalmente referidos como variantes cardiaca o renales. En pacientes con mutaciones con pérdida de sentido no es infrecuente observar un fenotipo atenuado. Los residuos afectados por éste tipo de mutaciones aparentan estar parcial o completamente en la profundidad de la estructura cristalográfica tridimensional de la α -Gal A y existen otros factores que dificultan la correlación entre fenotipo-genotipo. Las mutaciones en el gen *GLA* generalmente son únicas y limitadas a familias específicas, el número de individuos no relacionados afectados por la misma mutación también es limitado. Por otro lado, existe un grado alto de variabilidad observado entre pacientes de la misma familia y entre afectados no relacionados portadores de la misma mutación [72]. Una gran dificultad recae en la poca especificidad de muchos datos claves del fenotipo de EF, la mayoría son problemas frecuentes que se encuentran en gran número en la población general, esto es particularmente evidente en estados avanzados de la enfermedad en donde otros factores pueden influir en el fenotipo sin estar relacionados con una mutación en el gen *GLA*.

Diagnóstico.

El establecimiento de los síntomas conducen a la sospecha clínica de EF, sin embargo, constituyen un reto clínico, ya que la presentación es heterogénea, los síntomas no son específicos y pueden ser similares a otras condiciones más comunes, además, las manifestaciones cardíacas y renales son infrecuentes en la población pediátrica. Algunas revisiones describen un retraso en el diagnóstico de hasta 15 años para ambos géneros [73]. Si el examen clínico eleva la sospecha de EF, se hace mandatorio el realizar un abordaje apropiado, bioquímico-molecular.

La demostración de una actividad deficiente de α -galactosidasa A en plasma o leucocitos es el método de referencia para confirmar un diagnóstico de EF en varones [74]. Por el contrario, mujeres afectadas pueden tener una actividad enzimática que se encuentre en los valores normales y por lo tanto, en mujeres con sospecha de EF, lo adecuado es realizar genotipificación de *GLA* [75]. Existen otros métodos que no son rutinarios pero están disponibles clínicamente para confirmar un diagnóstico [76].

Tratamiento.

La clonación del gen *GLA* ha permitido la producción de α -Gal A humana para la terapia de reemplazo enzimático (TRE) en EF [77]. Actualmente se encuentran dos formas disponibles; la agalsidasa alfa (Replagal) que es producida en una línea celular humana y la agalsidasa beta (Fabrazyme), producida en células de ovario de hámster chino. Ambas proteínas contienen la misma cantidad de aminoácidos pero difieren en la glicosilación del extremo amino terminal porque son producidas en líneas celulares diferentes [78]. La tasa de captación de ambas preparaciones dentro de fibroblastos en la vía de M6P es muy similar y lleva al aclaramiento de Gb3 acumulado y la distribución de ambas enzimas en ratones knock-out es comparable entre sí [79]. La TRE ha sido aprobada desde el 2001 y se considera el única alternativa terapéutica y específica para EF, sin embargo, aún hay diversos aspectos que requieren ser investigados y entendidos. Por ejemplo, las guías clínicas de tratamiento difieren entre los países, en particular sobre la edad de inicio de tratamiento en niños y en mujeres heterocigotas [80]. Cabe mencionar que existen diversos ensayos clínicos en donde se demuestra el efecto del tratamiento sobre la reducción de los niveles de Gb3 plasmáticos y en otras manifestaciones como disminución de las acroparestesias y el uso de analgésicos, disminución de dimensiones en masa ventricular y aclaramiento de Gb3 (Fig. 9) en riñón [81, 82, 83].

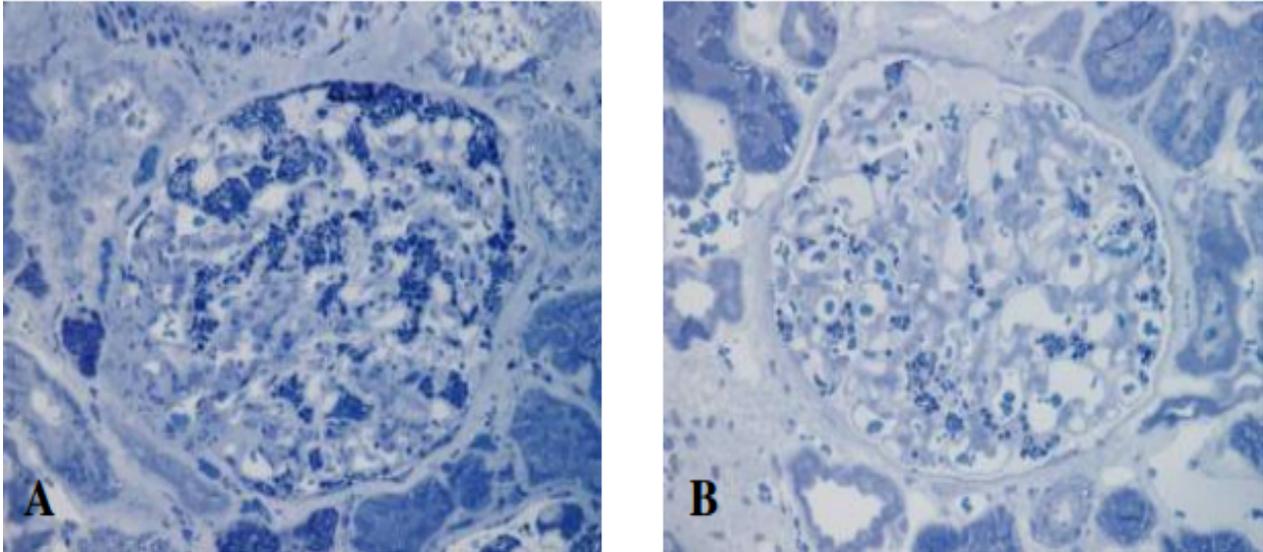


Fig. 9. Tratamiento a largo plazo de agalsidasa beta disminuye la acumulación de Gb3 en podocitos. A) Biopsia renal obtenida antes del tratamiento de agalsidasa beta, se observan los gránulos teñidos intensamente en los podocitos. B) Después de 54 meses de tratamiento, hay menos inclusiones de Gb3 obtenidos en una muestra del mismo paciente.

Manejo.

Inmediatamente al diagnóstico y previo a la instauración del tratamiento es importante conocer las condiciones basales del paciente. Dado que se trata de una afección multisistémica progresiva el conocer el grado de deterioro que pudiera presentar el individuo es útil como un marcador de la severidad de la deficiencia así como de respuesta al tratamiento. En la tabla 3 se muestra un sumario de los exámenes basales recomendados.

Órgano/sistema	Valoración	Frecuencia
General	Estado general, calidad de vida, autosuficiencia, depresión, ansiedad, uso de drogas, crecimiento somático	Basal. Cada 12 meses
	Examen físico completo	Basal. Cada 12 meses
	Asesoramiento genético	Basal. A demanda
	Actividad de a-Galactosidasa A, genotipificación	Basal
Riñón	Creatinina sérica, electrolitos séricos, Nitrógeno uréico en sangre, proteínas en orina, Relación albúmina/creatinina	Basal. * Cada 3 meses si enfermedad renal crónica en etapa 1 o 2 y +1g/día de proteinuria Cada 6 meses si etapa 3 Cada 12 meses si etapa 1 o 2 y -1g/día de proteinuria
	Gb3 urinario (opcional)	
Cardiaco	Palpitaciones, angina	Basal. Cada 6 meses
	Presión arterial	En cada visita
	Electrocardiograma, ecocardiograma	Basal. Cada 12 meses
	Holter	Con sospecha de arritmia o presencia de palpitaciones
	RMN cardiaca	Anual
	Angiografía coronaria	Con datos clínicos de angina
Neurológico	Acroparestesias, fatiga, fiebre, intolerancia a los cambios de temperatura, síntomas relacionados a síncope, ataque isquémico transitorio	Basal. Cada 12 meses
	Examen neurológico con cuestionarios de escalas de dolor	Basal. Cada 12 meses
	RMN sin contraste	Basal En presencia de Ataque isquémico transitorio o embolia En mujeres cada 3 años
	Angioresonancia magnética	Si se quiere excluir vasculopatía cerebral
	Factores de riesgo de isquemia: lípidos, homocisteína plasmática	Basal. Cada 12-24 meses
Audiológico	Tinnitus, hipoacusia, vértigo, mareo	Basal. Cada 6 meses
	Audiometría, timpanometría, emisiones otoacústicas	Basal. Cada 12 meses
	Examen oftalmológico general, agudeza visual, lámpara de hendidura	Basal. Cada 12 – 24 meses
Neumológico	Tos, disnea, intolerancia al ejercicio	Basal. Cada 12 meses
	Espirometría	Si hay datos clínicos
Gastrointestinal	Dolor abdominal postprandial, distensión, diarrea, vómito, náusea, saciedad temprana, dificultad en ganancia ponderal	Basal. Cada 12 meses Si los síntomas persisten o empeoran a pesar del tratamiento
	Endoscopia	Solo con síntomas persistentes
Esquelético	Densitometría ósea	Basal
	Niveles 25(OH) Vitamina	Basal

Tabla 3. Valoración basal recomendada.

* Etapas de enfermedad renal crónica: 1: VFG +90mL/min/1.73 m; 2: 60-VFG -89 mL/min/1.73 m; 3: 30-VFG -59 mL/min/1.73 m; 4: 15-VFG – 29 mL/min/1.73 m; 5: VFG – 15=mL/min/1.73 m o insuficiencia renal crónica que requiere diálisis o trasplante.

Planteamiento del problema y justificación

La EF es una enfermedad rara, considerada como enfermedad huérfana, de depósito lisosomal, cuya incidencia en México es desconocida. En nuestra población, la información disponible es muy limitada, tanto en su presentación clínica, genética y fenotípica. A ello debe agregarse la variabilidad tan extensa que existe entre pacientes y en especial en mujeres heterocigotas que plantean interrogantes sobre su diagnóstico, tratamiento y manejo. Informamos el caso familiar de enfermedad de Fabry en una mujer, en la que se observó en una valoración inicial cornea verticilata y que estudios posteriores, clínicos, de laboratorio, de imagen, enzimáticos y moleculares, confirmaron el diagnóstico de enfermedad de Fabry. Además fue posible identificar a su hija como heterocigota para la mutación. Por otra parte, el tipo de mutación encontrada no ha sido informada en la literatura. Es importante mencionar, que será la primera paciente diagnosticada en el servicio de Genética del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" al la que se le iniciará terapia de reemplazo enzimático. Este caso por su rareza ofrece grandes retos y posibilidades de aprendizaje para todos los especialistas involucrados, y requiere de un manejo y apoyo multidisciplinario a la paciente y su familia.

Objetivos generales.

Analizar la mutación del gen GLA en una paciente heterocigota y su correlación con el fenotipo presentado, para ofrecer un asesoramiento genético, incluyendo pronóstico y tratamiento.

Objetivos particulares

- Presentación del caso en congresos nacional e internacional, como el primero de Enfermedad de Fabry en el Hospital General de México.
- Reporte de caso en revista internacional.
- Seguimiento del caso para posteriormente, reportar la evolución de las manifestaciones clínicas en respuesta a la terapia de reemplazo enzimático.

Diseño del estudio

Tipo de investigación: Reporte de caso

Universo: Una mujer heterocigota para el gen *GLA*

Variables del estudio:

Independiente: Secuencia en el gen *GLA*

Dependiente: Mutación en el gen *GLA*

Material y métodos:

Población incluida en el estudio

Individuos con mutación en gen *GLA*. Una paciente y su familia.

Previo asesoramiento genético se procedió a toma de muestra sanguínea con consentimiento informado y se realizó análisis molecular del gen *GLA* mediante secuenciación de manera independiente por un tercero.

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry

Criterios de exclusión:

Pacientes sin mutación en el gen *GLA*

Resultado de análisis de gen *GLA*

Se realizó secuenciación del gen *GLA*, encontrando una variante heterocigota, previamente no reportada en la literatura [84], en el exón 5 (c.646_648del p.Tyr216X) que resulta en la pérdida de un aminoácido. La concentración del biomarcador lyso-Gb3 se encuentra en el rango normal lo que puede indicar que la variante detectada es neutral o la mutación se encuentra limitada por la inactivación del cromosoma X sesgada hacia el alelo normal. Puesto que las variantes no reportadas pueden ser patogénicas o no patogénicas las guías recomiendan clarificar su significancia clínica a través de estudios funcionales y análisis de la familia. También fue realizada la determinación de actividad

residual de enzimas lisosomales con un resultado de α -galactosidasa de 0.06 nmol/spot 45H (valor de referencia: 0.15-1.0) concluyendo en actividad disminuida de α -galactosidasa.

Se concluye del estudio que la paciente es portadora de una mutación causante de enfermedad de Fabry.

El gen de *GLA* fue analizado por PCR y secuenciación de ambas cadenas de DNA de toda la región codificante y los sitios exón-intrón involucrados en splicing. La secuencia de referencia del gen *GLA* es: NM_000169.2. El biomarcador lyso-Gb3 fue medido por cromatografía líquida de alta eficacia y espectrometría de masas en tándem.

Localización	Cambio en nucleótido	Cambio en aminoácido	Referencia	Evaluación
Ex05	c.646_648del(het)	p.Tyr216X	Ninguna	Incierta

Caso clínico.

Paciente del sexo femenino de 33 años de edad, originaria y residente del Estado de México, de ocupación comerciante y escolaridad secundaria.

Antecedentes heredo familiares: Padre vivo de 70 años, originario y residente del Estado de México, hipertenso crónico. Madre viva de 70 años, originaria y residente del Estado de México con diabetes tipo 2. Hermano con labio y paladar hendido unilateral.

Antecedentes personales patológicos: aproximadamente a los 9 años dolor en manos y pies, ardoroso, intenso y esporádico, exacerbado con la actividad física, disminuyendo en intensidad y frecuencia con el tiempo, Además, a la misma edad, presenta dolor abdominal tipo cólico de intensidad leve a moderada, episódico, ambos remitiendo espontáneamente, solo disminuyendo sensiblemente con analgésicos. La paciente refiere que las crisis de dolor mas recientes fueron hace aproximadamente 8-9 meses con duración de alrededor de 15 minutos e intensidad 5/10, no requirió analgésico, remitió espontáneamente. Comenta la paciente que las crisis de dolor han disminuido en intensidad y frecuencia.

Hipertensión arterial sistémica diagnosticada en el 2008 en tratamiento con enalapril y biopsia renal en 2007 realizada en el INCMN Salvador Zubirán, no documentada. Niega otros síntomas

Antecedentes ginecobstétricos: Menarca a los 12 años de edad, ritmo 28x6, inicio de vida sexual activa a los 25 años. Gesta 1, cesárea 1, indicada por sufrimiento fetal agudo.

Padecimiento actual: Inicia su a los 27 años, cuando notó una opacidad corneal que motivó acudir con oftalmólogo, inicialmente se hizo un diagnóstico de herpes e indicaron medicamento tópico sin mejoría por lo que acude con otro oftalmólogo quién realiza hallazgo de córnea verticilada y refiere a genética y nefrología. Nefrología realiza biopsia renal de la cual no se tiene registro por la paciente. En el Servicio de Genética, por diagnóstico probable de enfermedad de Fabry, se realizó determinación de actividad enzimática, reportándose niveles por debajo de lo normal.

El examen físico no reveló anormalidades.

Estudios de laboratorio.

Los estudios de laboratorio se describen en la tabla 4, 5, 6, 7 y 8 de manera comparativa para facilitar el análisis de la evolución de la paciente, en rojo están indicados los valores fuera del rango de referencia.

Tabla 4. EXAMEN GENERAL DE ORINA					
	25-jul-2007	-	-	Valoraciones ref	Unidades
Examen físico		-	-		
Color	Incoloro	-	-	Incoloro	
Aspecto	Transparente	-	-	Transparente	
Examen químico		-	-		
Gravedad específica	1-101	-	-	1.005-1.010	
pH	6.5	-	-	5 – 6	
Leucocitos	NEGATIVO	-	-	NEGATIVO	LEU/ul
Nitritos	NEGATIVO	-	-	NEGATIVO	
Proteínas	NEGATIVO	-	-	NEGATIVO	mg/dL
Glucosa	NEGATIVO	-	-	NEGATIVO	mg/dL
Cetonas	NEGATIVO	-	-	NEGATIVO	mg/dL
Urobilinógeno	Normal	-	-	Normal	mg/dL
Bilirrubinas	NEGATIVO	-	-	NEGATIVO	mg/dL
Hemoglobina	NEGATIVO	-	-	NEGATIVO	mg/dL
Examen microscópico		-	-		
Céls epiteliales	ESCASAS	--	-	Escasas	
Leucocitos	12	-	-	0 - 5 / campo	
Eritrocitos	1	-	-	0 – 2 / campo	
Otros	FOSFATOS MODERADOS	--	-		
Observaciones	Ninguna	-	-		

Tabla 5. BIOMETRÍA HEMÁTICA						
	26-jul-07	22-jun-12	22-oct-12	05-jul-13	Valores Ref	Unidades
Leucocitos	3.80	4.50	5.10	7.20	5 – 10	X10 ³ /uL
Neutrófilos	60.50	66.50	66.00	72.70	60 – 70	%
Linfocitos	29.10	26.10	25.10	20.50	20 – 30	%
Monocitos	8.20	5.70	7.00	6.10	6 – 8	%
Eósinófilos	1.70	1.10	1.30	0.40	1 – 3	%
Basófilos	0.50	0.60	0.60	0.30	0 – 1	%
Neutrófilos	2.30	3.00	3.30	5.20	3 – 7	X10 ³ /uL
Linfocitos	1.10	1.20	1.30	1.50	1 – 3	X10 ³ /uL
Monocitos	0.300	0.300	0.400	0.400	0.3 – 0.8	X10 ³ /uL
Eosinófilos	0.10	0.10	0.10	0.00	0.1 – 0.3	X10 ³ /uL
Basófilos	0.00	0.00	0.00	4.28	0 – 0.1	X10 ³ /uL
Eritrocitos	4.86	4.51	4.58	13.80	4.2 – 5.4	X10 ⁶ /uL
Hemoglobina	15.30	14.80	15.10	13.80	12 – 16	g/dL
Hematocrito	44.40	43.40	43.70	41.70	37 – 47	%
Vol. Corp. medio	91.40	96.10	95.50	97.50	81 – 99	fL
Hemoglob Corp media	31.50	32.70	33.00	32.30	27 – 31	Pg
Conc Hb corp media	34.40	34.00	34.60	33.20	33 – 37	g/dL
RDW	12.90	13.30	12.90	13.30	11.5 – 14.5	%
Plaquetas	220.00	206.00	199.00	8.80	130 – 400	X10 ³ /uL
Vol plaquetario medio	8.90	9.30	9.10	8.80	7.4 – 10.4	fL
Reticulocitos	NO AMERITA	-	-	-	0.5 – 1.5	%
Frotis	NO AMERITA	-	-	-		
Observaciones	Ninguna	ninguna	Ninguna	ninguna		

Tabla 6. DEPURACIÓN DE CREATININA						
	26-jul-07	22-jun-12	22-oct-12	05-jul-13	Valores Ref	Unidades
Volumen	2200	1800	2300	1320		mL
Peso	57.0	62.0	63.0	65.0		Kg
Estatuta	1.50	1.50	1.50	1.50		Mts
Creatinina en orina 24 hrs	44.40	57.31	43.22	82.70	10 – 200	mg/dL
Creatinina sérica	0.60	0.61	0.67	0.60	0.5 – 1.5	mg/dL
Tiempo de recolección	1440	1440	1440	1440		Min
Superficie corporal	1.55	1.61	1.63	1.65		m ²
Intensidad filtración glomerular	113.055	117.438	103.032	126.347	80 – 120	mL/min
Cifra corregida a 1.73 m ²	126.184	126.191	109.353	132.472		
% de función	105.153	105.159	91.127	110.393		%
Observaciones	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna		

Tabla 7. BIOQUÍMICA SÉRICA						
	26-jul-07	22-ago-12	22-oct-12	05-jul-13	Valores Ref	Unidades
Glucosa	48	-	89	85	74 – 118	mg/dL
Urea	25.2	-	15.0	12.8	17.4 – 55.8	mg/dL
Creatinina	0.6	-	0.5	0.5	0.4 – 1	mg/dL
Ácido úrico	4.4	-	3.9	-	2.6 – 8	mg/dL
Colesterol total	166	-	177	-	50 – 200	mg/dL
Proteínas totales	7.0	-	6.7	-	6.1 – 7.9	g/dL
Triglicéridos	60.00	-	106	-	50 – 200	mg/dL
Albúmina	4.11	-	3.90	-	3.5 – 4.8	g/dL
Globulina	-4.1	-	3.90	-	3 – 3.7	g/dL
Relación A/G	-4.1	-		-		
Aminotransferasa de aspartato	22	-	25	-	15 – 41	U/L
Aminotransferasa alanina	20	-	22	-	14 – 54	U/L
Bilirrubina total	.08	-	-	-	0.3 – 1.2	mg/dL
Bilirrubina directa	.01	-	-	-	0.1 – 0.5	mg/dL
Bilirrubina indirecta	0.70	-	-	-	0 – 0.75	mg/dL
Fosfatasa alcalina	120	-	-	-	32 – 91	U/L
				-		
Sodio	142.60	-	137.80	133.10	136 – 144	mmol/dL
Potasio	4.2	4.1	3.9	3.8	3.6 - 5.1	mmol/dL
Calcio	9.4	8.70		9.00	8.9 – 10.3	mg/dL
Cloro	106	108	106	-	101 – 111	mmol/dL
Fósforo	-	3.2	-	3.7	2.4 – 4.7	mg/dL
Magnesio	-	2.1	-	-	1.8 – 2.5	mg/dL

Tabla 8. MICROPROTEÍNAS EN ORINA DE 24 HRS						
			22-10-12	05-jul-13	Valores Red	Unidades
Micro proteínas			8.00	9.00		mg/dL
Volumen			2300	1320		mL
Microproteínas en orina 24 hrs			184	119	50 - 100	mg/24 hrs

Examen Oftalmológico.

La oftalmoscopia directa reveló telangiectasias conjuntivales (Fig. 10 B) y opacidad córnea bilateral con fotosensibilidad (Fig. 10 A). El patrón de opacidad de córnea verticilada fue evidente con dilatación (Fig. 10 A-C). EL análisis de angiofluorescencia mostró que había presencia de tortuosidades de la retina y dilatación venosa segmentaria y estrechamiento arteriolar (Fig. 11).

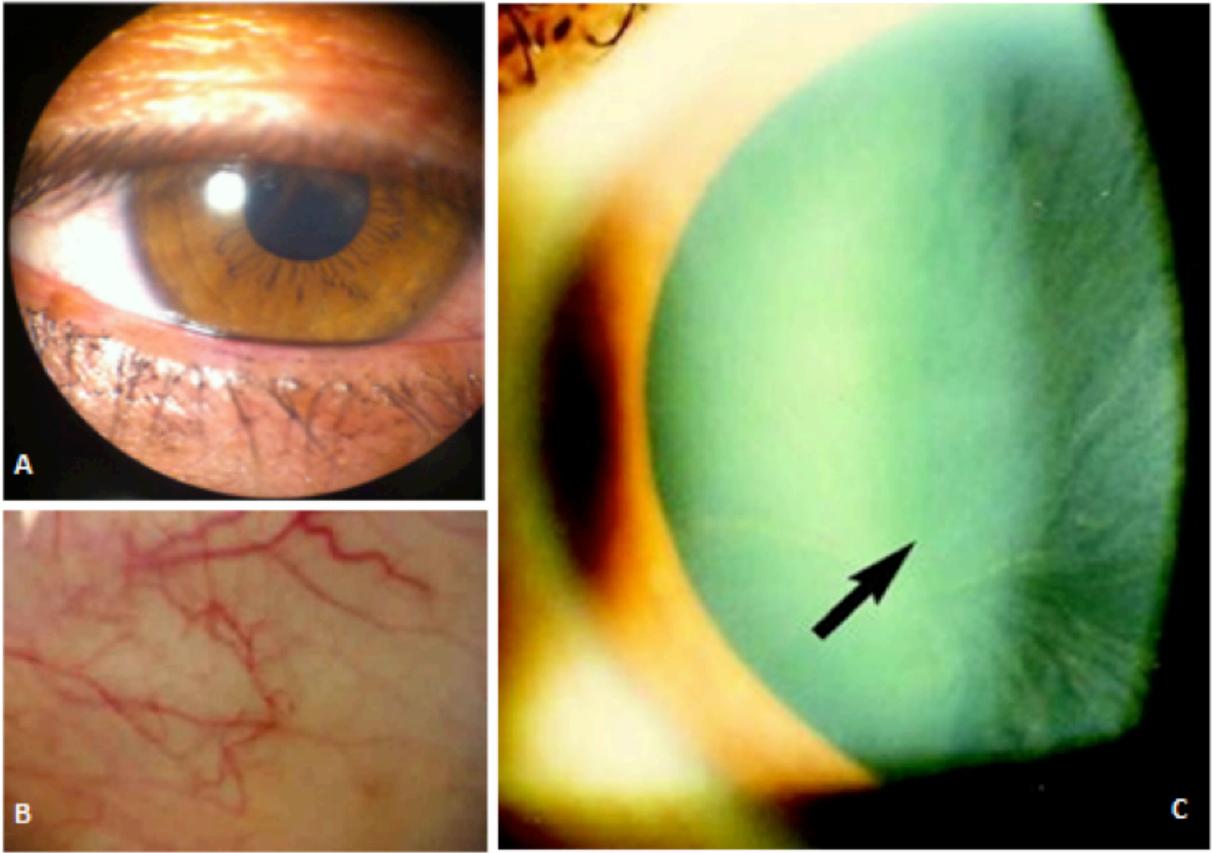


Fig. 10.



Fig. 11

Examen cardiaco

En el examen físico cardiaco no se encontraron fenómenos auscultatorios. Electrocardiograma: ritmo sinusal sin anormalidades en la conducción cardiaca. Ecocardiograma: corazón sano sin evidencia de alteraciones valvulares o anatómicas, no hay hipertrofia del ventrículo izquierdo. No se refiere angina ni otra sintomatología por lo que un Holter no fue considerado. Grado funcional I de la New York Heart Association, sin limitación para la vida cotidiana.

Examen Neurológico

El examen neurológico no mostró alteraciones. La escala visual análoga en todas las visitas resultó de 0 en una escala de 0-10. Estudios de imagen por RMN no mostraron evidencia de ectasias, enfermedad vascular focal o difusa ni otras alteraciones.

Discusión

La enfermedad de Fabry representa un reto médico pues la presencia de síntomas inespecíficos que pueden aparecer en otras patologías dificulta y retrasa muchos años su diagnóstico, a eso se le puede añadir el hecho de la gran variabilidad fenotípica que existe, incluso entre individuos de la misma familia con el mismo genotipo. En mujeres heterocigotas el diagnóstico puede ser incluso más difícil por la extrema heterogeneidad en su presentación clínica.

Hasta la fecha se han reportado alrededor de 700 mutaciones diferentes en el gen *GLA*, muchas de ellas son únicas de cada familia y por ello cobra especial importancia unificar y concentrar la información detallada de fenotipos y su relación con el genotipo. En un esfuerzo colaborativo internacional es posible consultar las mutaciones reportadas y su evolución clínica, el llamado Fabry Outcome Survey ahora constituye una herramienta valiosa para consultar la evidencia que recolectan otros médicos y ayuden en la toma de decisiones en una patología que hoy por hoy es poco conocida en su evolución.

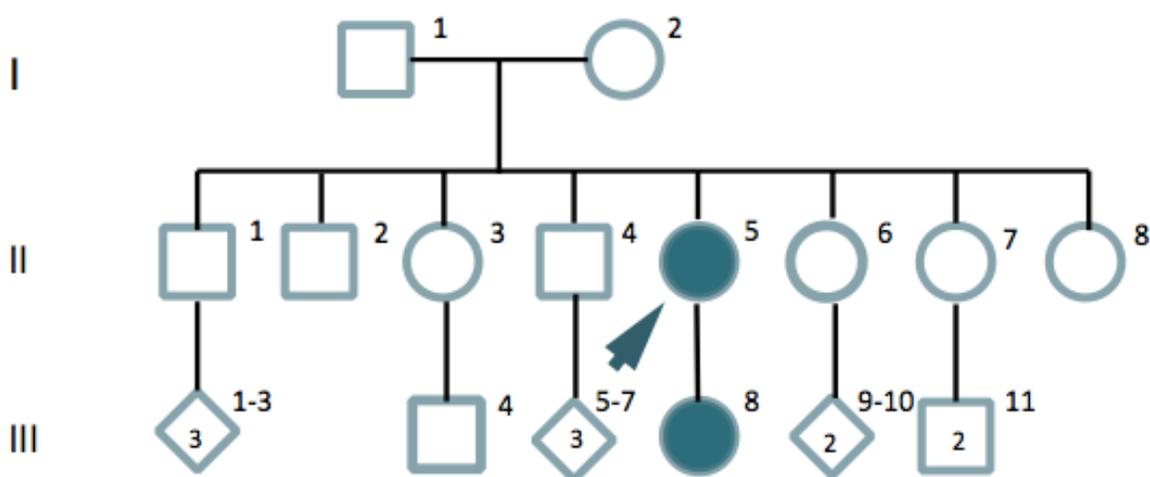
El advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático ha marcado una parteaguas en el manejo, tratamiento y seguimiento de éstos pacientes y toda correlación y experiencia que surja del diagnóstico y evolución de nuevos pacientes será un bastión para racionalizar la toma de decisiones y el entendimiento profundo de ésta patología. La presencia de variantes fenotípicas, como el caso de la variante renal, variante cardiaca y la recientemente publicada variante dermatológica nos obliga a estar alertas para hacer un juicio crítico y poder dar asesoramientos sobre la evolución y el pronóstico de ésta patología. Y de esa manera poder enfocar esfuerzos hacia objetivos concretos que beneficien al paciente. Por el momento, los estudios moleculares han fallado en darnos una idea clara sobre su significancia en la prognosis en una enfermedad cuyo impacto multisistémico es difícil de predecir sobre todo en su respuesta al TRE, sumado a las importantes diferencias que se han visto en mujeres heterocigotas a los hemocigotos solo añaden interrogantes aún sin respuesta definitiva. La presencia de fenómenos biológicos como la inactivación del cromosoma X solo añade un nivel de complejidad que continúa en estudio. La enfermedad de Fabry guarda ciertas particularidades en éste aspecto a diferencia de otros trastornos de depósito lisosomal también ligados al cromosoma X. Revisiones hechas por Pinto et al, pone de manifiesto que las diferencias en el sesgo de inactivación del cromosoma X no son suficientes para explicar la variación clínica en éste padecimiento ligado al X y su diversidad biológica y por lo tanto, debe haber otros mecanismos, aún sin comprender, que lleven a esta variabilidad.

El desconocimiento de la patología, la dificultad y el retraso en el diagnóstico ponen de manifiesto la necesidad de concientizar y difundir los signos y síntomas para que otros

clínicos puedan sospechar en el diagnóstico lo más temprano posible y prevenir afección o disminuir la progresión de la enfermedad.

En nuestra paciente, los estudios posteriores a la observación de la cornea verticilata que fue el dato inicial de sospecha diagnóstica y a la confirmación molecular de enfermedad de Fabry, podemos comentar que en relación a lo reportado en análisis de laboratorio podemos observar que la paciente aún se encuentra con una función renal conservada con determinaciones de microproteínas en orina discretamente elevadas, con azoados prácticamente en valores normales y una velocidad de filtración glomerular que se ha mantenido estable solo con una determinación ligeramente fuera del valor normal en el análisis más reciente pero conservando un porcentaje de función óptimo. Sería deseable tener el resultado de biopsia renal para determinar la magnitud del depósito de Gb-3 en podocitos renales y seguir de cerca la función de filtración y su correlación con la sensible disminución de filtración glomerular. Podemos concluir que el pronóstico en cuanto a función renal a mediano plazo con un estadio 1 de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) determinado por daño renal leve con filtración glomerular elevada cuyo plan de acción sugiere tratamiento de comorbilidades y reducción de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

La extensión del análisis a los familiares en primer grado reveló que la única hija de la probando es heterocigota para la misma mutación. El análisis molecular a los padres resultó normal y se determinó que se trata de un caso de novo y no se realizó la búsqueda en otros familiares en primer grado



I-1: Análisis de actividad enzimática para a.gal A negativo.
I-2: Análisis en secuencia de gen GLA no reveló alteración
II-5, III-8: Heterocigotas para la mutación c3646_648del p.Tyr216del

En cuanto al tipo de mutación encontrada en nuestra paciente y no reportada en la literatura en el gen *GLA*, concluimos que es deletérea y de afectación multisistémica evidenciado por las manifestaciones clínicas como córnea verticilada y acroparestesias, que han seguido el curso clínico descrito, tanto en su edad de aparición, la infancia tardía o preadolescencia y la disminución en su intensidad y frecuencia, fenómeno que se cree es provocado por microangiopatía crónica afectando lenta pero progresivamente la vasa nervorum, sobre todo a nivel periférico donde la microcirculación se ve más afectada.

Por otro lado tenemos el discreto pero ya documentado daño renal, si bien podemos estadificarla en un grado I de afectación renal, la posibilidad de mejoría en el contexto renal posterior a inicio de terapia de reemplazo enzimático parece prometedor. Se han hecho numerosos reportes de aclaramiento de Gb-3 en podocitos renales en períodos de uno a tres años con mejoría de los niveles de filtración glomerular, aspecto aún por analizar en nuestro probando y subsecuentemente en su hija, quién se ha demostrado ser portadora de la misma mutación. Se tiene proyectado realizar biopsia renal previo al inicio de terapia de reemplazo enzimático y al menos un año después de iniciado el tratamiento dependiendo las condiciones basales de la paciente.

La mutación de la paciente (c3646_648del p.Tyr216del) no ha sido descrita con en la literatura y ello hace aún más importante que se analicen a conciencia la repercusión de las diferentes variaciones en el gen *GLA* que nos provea experiencia y retroalimentación sobre su evolución probable y su significancia clínica y al mismo tiempo, añadir ésta información a las bases de datos internacionales para saber cuál es el panorama de la enfermedad de Fabry en nuestro país y el mundo.

REFERENCIAS.

1. Anderson W: A case of "Angeo-keratoma". Br J Dermatol 1898, 10:113-117.
2. Fabry J: Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Hebrae). Arch Dermatol Syphilol 1898, 43:187-200.
3. Steiner L, Voerner H: Angiomatosis miliaris Eine ideiopathische Gefasserkrankung. Dtsch Arch Klin Med. 96:105, 1909.
4. Pompen AWM, Ruiters M, Wyers JJG: Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of internal disease Two autopsy reports. Acta Med Scand. 128:234, 1947.
5. Scriba K: Zur Pathogenese des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit cardio-vasorenalem Symptomenkomplex. Verh Dtsch Ges Pathol. 34:221, 1950.
6. Hornbostel H, Scriba K: Zur Diagnostik des Angiokeratoma Fabry mit kardiovasorenalem Symptomenkomplex als phosphatidspeicherungs-krankheit durch Probeexcision der Haut. Klin Wochenschr. 31:68, 1953.
7. Opitz JM, Stiles FC, Wise D, von Gemmingen G, Race RR, Sander R, Cross EG, de Groot WP: The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease), and its linkage with Xg(a) locus. Am J Hum Genet. 17:325, 1965.
8. Sweeley CC, Klionsky B: Fabry's disease Classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. J Biol Chem. 238:3148, 1963.
9. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L: Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med. 276:1163, 1967. PMID 6023233
10. Kint JA: Fabry's disease α -Galactosidase deficiency. Science. 167:1268, 1970. PMID 5411915
11. Dean KJ, Sung SS, Sweeley CC: The identification of α -galactosidase B from human liver as an α -N-acetylgalactosaminidase. Biochem Biophys Res Commun. 77:1411, 1977. PMID 901541
12. Schindler D, Bishop DF, Wolfe DE, Wang AM, Egge H, Lemieux RU, Desnick RJ: Neuroaxonal dystrophy due to lysosomal α -N-acetylgalactosaminidase deficiency. N Engl J Med. 320:1735, 1989. PMID 2733734
13. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF: Nucleotide sequence of the human α -galactosidase A gene. Nucl Acids Res. 17:3301, 1989.
14. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP: The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet 1999, 105:151-156.
15. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carrey WF: Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999, 281:249-254.

16. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ: High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006, 79:31-40.
17. Lemansky P, Bishop DF, Desnick RJ, Hasilik A, Von Figura K: Synthesis and processing of alpha-galactosidase A in human fibroblasts. Evidence for different mutations in Fabry disease. *J Biol Chem.* 262:2062, 1987. PMID 3029062
18. Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. *Br J Dermatol* 2007, 157:331-337. Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. *Br J Dermatol* 2007, 157:331-337.
19. Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D: Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4:189-196.
20. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW: Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol* 1995, 12:215-219.
21. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, Wiethoff CM, Trübel H, Beck M. The right ventricle in **Fabry** disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:15–8.
22. Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD: The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol.* 24:95, 1969.
23. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM: Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005, 96:842-846.
24. Hasegawa H, Takano H, Shindo S, Takeda S, Funabashi N, Nakagawa K, Toyozaki T, Kuwabara Y, Komuro I: Images in cardiovascular medicine. Transition from left ventricular hypertrophy to massive fibrosis in the cardiac variant of Fabry disease. *Circulation* 2006, 113:e720-721.
25. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM: Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007, 28:1228-1235.
26. Cohen IS, Fluri-Lundeen J, Wharton TP: Two dimensional echocardiographic similarity of Fabry's disease to cardiac amyloidosis A function of ultrastructural analogy? *J Clin Ultrasound.* 11:437, 1983.
27. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, Gal A, Beck M: Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:1668-1674.

28. Senechal M, Germain DP: Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet* 2010, 63:46-52.
29. Clavelou P, Besson G, Elziere C, Ferrier A, Pinard JM, Hermier M, Artigou JY, Germain DP: [Neurological aspects of Fabry's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2006, 162:569-580
30. Fellgiebel A, Muller MJ, Ginsberg L: CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* 2006, 5:791-795.
31. Okeda R, Nisihara M: An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology* 2008, 28:532-540.
32. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P: Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009, 40:788-794.
33. Orssaud C, Dufier J, Germain DP: Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003, 24:129-139.
34. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S: Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007, 91:210-214.
35. Falke K, Buttner A, Schittkowski M, Stachs O, Kraak R, Zhivov A, Rolfs A, Guthoff R: The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, 247:523-534.
36. Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1602-5.
37. Sessa A, Meroni M, Battini G, Maglio A, Brambilla PL, Bertella M, Nebuloni M, Pallotti F, Giordano F, Bertagnolio B, Tosoni A: Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001, 24:66-70.
38. Ramaswami U, Najafian B, Schieppati A, Mauer M, Bichet DG: Assessment of renal pathology and dysfunction in children with Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5:365-370.
39. Froissart M, Benistan K, Germain DP: [Functional renal investigation in Fabry disease]. *Presse Med* 2007, 36:S36-42.
40. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, Geldenhuys L, West M, Ferluga D, Vujkovic B, Howie AJ, Burns A, Reeve R, Waldek S, Noel LH, Grunfeld JP, Valbuena C, Oliveira JP, Muller J, Breunig F, Zhang X, Warnock DG: 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.

41. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M: Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006, 95:86-92.
42. Desnick RJ, Brady RO: Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004, 144: S20-26.
43. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD: Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982, 32:498-502.
44. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Fabry Outcome Survey European Investigators; Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007b;5:1447-53.
45. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P: Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002, 3:10.
46. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, Mastroianni MA, Moore DF, Brady RO, Dambrosia JM, Schiffmann R, Brewer CC: Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007, 130:143-150.
47. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmerman MI, Schilero G, Eng CM, Desnick RJ: Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:1004-1010.
48. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetova D, Dobrovolny R, Hrebicek M, Germain DP, Linhart A: Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30:790-799.
49. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, Bosshard NU, Steinmann B, Koppensteiner R: Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003, 1:185-189.
50. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C: Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized symptoms of Fabry disease. *Clin Genet* 2005, 68:93-95.
51. Backenroth R, Landau EH, Goren M, Raas-Rothschild A: Fabry disease and G6PD in three family members with priapism: is the nitric oxide pathway to blame? *J Sex Med* 2010, 7:1588-1591.
52. Oliveira JP, Valbuena C, Baldaia Moreira A, Fonseca E, Soares C, Leao Teles E, Waldek S: Splenomegaly, hypersplenism and peripheral blood cytopenias in patients with classical Anderson-Fabry disease. *Virchows Arch* 2008, 453:291-300.
53. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H, Tanaka H: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995, 333:288-293.

54. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, Christomanou H, Kandolf R, Bishop DF, Desnick RJ: An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991, 324:395-399.
55. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtlander T, Auinger M, Pagliardini S, Spada M, Demmelbauer K, Lorenz M, Hauser AC, Kofler HJ, Lhotta K, Neyer U, Pronai W, Wallner M, Wieser C, Wiesholzer M, Zodl H, Fodinger M, Sunder-Plassmann G: Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:1323-1329.
56. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y: Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005, 9:228-232.
57. Germain DP: General aspects of X-linked diseases. In *Fabry disease. Perspectives from 5 years of FOS*. Edited by: Mehta AB, Beck M, Sunder-Plassman G. Oxford: Oxford Pharmagenesis; 2006:63-68.
58. Germain DP: [Genetics of Fabry disease: diagnostic and therapeutic implications]. *Presse Med* 2007, 36:S14-19.
59. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, Oosterwijk JC, Ober C: Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A* 2004, 129:136-143.
60. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Bruhl K, Gal A, Bunge S, Beck M: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001, 24:715-724.
61. Fürst W, Sandhoff K: Activator proteins and topology of lysosomal sphingolipid catabolism. *Biochim Biophys Acta*. 1126:1, 1992.
62. Ioannou YA, Bishop DF, Desnick RJ: Overexpression of human α -galactosidase A results in its intracellular aggregation, crystallization in lysosomes and selective secretion. *J Cell Biol*. 119:1137, 1992.
63. Martensson E: Neutral glycolipids of human kidney. Isolation, identification and fatty acid composition. *Biochim Biophys Acta*. 116:296, 1966.
64. Schibanoff JM, Kamoshita S, O'Brien JS: Tissue distribution of glycosphingolipids in a case of Fabry's disease. *J Lipid Res*. 10:515, 1969.
65. Dean KJ, Sung SS, Sweeley CC: The identification of α -galactosidase B from human liver as an α -N-acetylgalactosaminidase. *Biochem Biophys Res Commun*. 77:1411, 1977.
66. Grzeschik K, Grzeschik A, Banhof S, Romeo G, Siniscalco M, van Someren Eren H, Meera Khan P, Westerveld A, Bootsma D: X-Linkage of human α -galactosidase. *Nature New Biol*. 204:48, 1972.

67. Fox M, Dutoit D, Warnich L, Retief A: Regional localization of α -galactosidase (GLA) to Xpter-q22, hexosaminidase B (HEXB) to 5q13-qter, and arylsulfatase B (ARSB) to 5pter-q13. *Cytogenet Cell Genet.* 38:45, 1984.
68. Bishop D, Calhoun D, Bernstein H, Quinn M, Hantzopoulos P, Desnick R: Molecular cloning and nucleotide sequencing of a cDNA encoding human α -galactosidase A. *Am J Hum Genet.* 37:A144, 1985.
69. Desnick, RJ.; Ioannou, YA.; Eng, CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver, CR.; Beaudet, AL.; Sly, WS.; Valle, D., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
70. Scott C. Garman. Structure-function relationships in α -galactosidase A. *Acta Paediatr Suppl.* 2007, p. 6-16.
71. Guce AI, Garman SC: The structure of human α -galactosidase A and implications for Fabry disease. In *Fabry disease.* Edited by: Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, London, New-York: Springer; 2010:21-38.
72. Abigail I. Guce and Scott C. Garman, The Structure of Human α -Galactosidase A and Implications for Fabry Disease in *FABRY DISEASE 2010, Part 1*, 21-38, DOI: 10.1007/978-90-481-9033-1_2
73. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt- Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP: Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008, 93:112-128.
74. Linthorst GE, De Rie MA, Tjiam KH, Aerts JM, Dingemans KP, Hollak CE: Misdiagnosis of Fabry disease: importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion. *Br J Dermatol* 2004, 150:575-577.
75. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE: Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 2005, 353:201-203.
76. Navarro C, Teijeira S, Dominguez C, Fernandez JM, Rivas E, Fachal C, Barrera S, Rodriguez C, Iranzo P: Fabry disease: an ultrastructural comparative study of skin in hemizygous and heterozygous patients.
77. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L, Qiu H, Seiger K, Barngrover D, McPherson JM, Edmunds T: A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003, 13:305-313.
78. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, Tajima Y, Kotani M, Ohshima T, Chiba Y, Takashiba M, Jigami Y, Fukushige T, Kanzaki T, Itoh K: Comparison of the effects of agalsidase

- alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006, 51:180-188.
79. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO: Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285:2743-2749.
80. Desnick RJ: Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004, 4:1167-1176.
81. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB: Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008, 94:153-158.
82. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A: Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004, 34:838-844.
83. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R: Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005, 42:247-252.
84. The Human Genome Database. www.hgmd.org