

Lo raro en lo común: enfermedad de Fabry no sospechada en una familia con enfermedades comunes

Silvina N. Contreras-Capetillo,^{1,2*} Doris Pinto-Escalante,² Jorge A. Rangel-Méndez,² Ricardo E. Pech-George,³ Edwin Bacelis-Campo,⁴ Fabiola Solís-Baeza,⁵ Mirian Gutiérrez-Flores,⁶ Mathia Aguiar-Castellanos,⁷ Ruy D. Arjona-Villicaña,⁸ Alejandro Gaviño-Vergara,⁹ Héctor G. Cámara Castillo,¹⁰ Manlio Graniel-Sabido¹¹ y Lizbeth González-Herrera²

¹Servicio de Genética, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatán, Mérida, Yucatán; ²Laboratorio de Salud Reproductiva y Genética, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán; ³Servicio de Psiquiatría, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, Yucatán, México; ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatán, Mérida, Yucatán; ⁵Servicio de Pediatría, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatán, Mérida, Yucatán; ⁶Servicio de Endocrinología, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatán, Mérida, Yucatán; ⁷Servicio de Reumatología, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatán, Yucatán; ⁸Servicio de Endocrinología, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, Yucatán; ⁹Servicio de Genética, Centro de Rehabilitación CRIT Quintana Roo, Cancun, Quintana Roo; ¹⁰Servicio de Oftalmología, Clínica de Mérida, Mérida, Yucatán; ¹¹Laboratorio de Química Clínica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán. México

Resumen

Antecedentes: La enfermedad de Fabry es una enfermedad de almacenamiento lisosomal ligado al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A. Los individuos afectados cursan con hipertensión, acroparestesias y daño cardiovascular. **Objetivo:** En este artículo se presenta una familia de cinco generaciones afectadas por la Enfermedad de Fabry con diagnóstico tardío debido a que la patología fue enmascarada por diagnósticos comunes como diabetes mellitus, obesidad, esquizofrenia e hipertensión esencial. **Material y métodos:** La información clínica se obtuvo de 71 miembros de la familia y se realizó prueba molecular en 40 de ellos. **Resultados:** La secuenciación Sanger reportó la variante NM_000169.2: c.166T > C p.(Cys56Arg) en el gen GLA en 21 pacientes. En algunos pacientes positivos, se encontró co-ocurrencia de diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide y enfermedad de Graves. Por el momento, no se conoce la relación que exista entre las enfermedades inmunológicas y la enfermedad de Fabry. **Conclusiones:** La importancia de este conocimiento radica en que sospechar una enfermedad rara solamente cuando otras enfermedades comunes han sido descartadas retrasa el diagnóstico y tratamiento de las personas afectadas. Se requiere médicos bien entrenados para identificar en forma precisa los diferentes síntomas asociados a la enfermedad de Fabry.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión. Diabetes mellitus. Enfermedad de Fabry. Angioqueratomas. Artritis reumatoide. Crisis de dolor.

The rare in the common: unsuspected Fabry disease in a large family with common diseases

Abstract

Background: Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disease caused by a deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A (encoded by the GLA gene). Affected individuals present hypertension (HT), acroparesthesias, and cardiovascular damage. **Objective:** Here we describe the clinical presentation of a 5-generation family affected by FD with a late

*Correspondencia:

Silvina N. Contreras-Capetillo

E-mail: silvina.contreras@correo.uady.mx

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-01-2025

Fecha de aceptación: 22-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001010

Gac Med Mex. 2025;161:397-403

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

diagnosis because their pathology was masked by common diagnoses such as diabetes mellitus (DM), obesity, schizophrenia, and essential HT. **Materials and methods:** Clinical information was obtained from 71 family members, and molecular testing was performed on 40 of them. **Results:** In twenty-one patients, Sanger sequencing identified the GLA gene variant NM_000169.2: c.166T > C p.(Cys56Arg). In positive patients, DM, rheumatoid arthritis, and Graves' disease were observed concurrently. Hence, a possible relationship between immunological diseases and FD cannot be ruled out. **Conclusion:** Suspecting a rare disease only after ruling out common diseases can lead to diagnostic and treatment delays. Well-trained clinicians are required to accurately identify the myriad symptoms of FD.

KEYWORDS: Hypertension. Diabetes mellitus. Fabry disease. Angiokeratomas. Rheumatoid arthritis. Pain crises.

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF, OMIM #301500) es un trastorno de almacenamiento lisosomal hereditario ligado al cromosoma X, provocado por una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A (α -Gal A) (E.C. 3.2.1.22), que conduce a la acumulación de glicoesfingolípidos tales como la globotriaosilceramida y la globotriaosilesfingosina (Lyso-Gb3) en células endoteliales, periteliales, glomerulares, tubulares, musculares lisas de vasos sanguíneos, ganglios de la raíz dorsal y otras estructuras del sistema nervioso central y periférico¹. Dependiendo de la actividad enzimática residual y las características clínicas, la EF puede clasificarse como clásica o no clásica (de inicio tardío)².

La EF es una afección crónica, multisistémica y progresiva que deteriora la calidad de vida y reduce la supervivencia del paciente en aproximadamente 20 años en varones y 10 años en mujeres³. Los signos clínicos pueden comenzar en la infancia, la adolescencia o incluso en la edad adulta, y tanto varones como mujeres pueden verse afectados de manera variable. La causa más frecuente de muerte es cardiovascular, seguida de las causas renales⁴.

Las pruebas genéticas para la EF deben realizarse tanto en los varones como en mujeres. El diagnóstico definitivo de la EF en los varones se establece demostrando la deficiencia o ausencia de actividad de α -Gal A en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos. En los varones, el diagnóstico se confirma mediante una deficiencia casi completa de la actividad de α -Gal A en leucocitos, muestras de sangre seca o plasma, junto con la confirmación de una variante patogénica en el gen *GLA*^{3,4}. Sin embargo, en mujeres, el diagnóstico es más complejo debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X (lionización), que en heterocigotas puede resultar en niveles de α -Gal A solo parcialmente deficientes o incluso subnormales en leucocitos y plasma. En este

sentido, el diagnóstico de EF en mujeres siempre debe confirmarse mediante la identificación de una variante patogénica en *GLA*⁵.

Las dianas terapéuticas en la EF son necesariamente individualizados debido a la variedad de fenotipos, las características específicas del paciente y el amplio espectro de la gravedad de la enfermedad. En 2001, la Agencia Europea del Medicamento aprobó 2 formas de terapia de reemplazo enzimático (TRE): la agalsidasa alfa (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies AB, miembro del grupo de empresas Takeda, Estocolmo, Suecia, autorizada por primera vez el 3 de agosto de 2001), aprobada para niños y adolescentes a partir de los 7 años en dosis de 0,2 mg/kg y la agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation, una compañía de Sanofi, Cambridge, MA, EE.UU. y Fabagal®, ISU Abxis Co, Ltd., Seúl, República de Corea), aprobada para niños y adolescentes a partir de los 8 años en dosis de 1,0 mg/kg⁴. En México, la Comisión Federal para la Protección frente a Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aprobó el uso de moléculas huérfanas, agalsidasa alfa (Replagal® Shire Pharmaceuticals/Takeda) en 2010 y agalsidasa β (Fabrazyme® Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.) en 2011. Ambas formas de TRE son tratamientos de por vida y se administran mediante infusión IV cada 2 semanas⁶⁻⁸. Varios estudios abiertos han demostrado la eficacia y seguridad de la TRE tanto en varones como en mujeres: el tratamiento con TRE reduce la acumulación de Gb3 en tejidos, plasma y orina, mejora el dolor y los síntomas gastrointestinales y la calidad de vida, la energía y la salud. Entre las terapias en diversas fases de estudio, además de nuevas TREs, se encuentran la terapia con chaperonas farmacológicas, las terapias estabilizadoras de enzimas, las terapias de reducción de sustrato y, las más recientes, la terapia génica/ARN¹.

A pesar de los avances en la comprensión de las enfermedades raras (ER) y sus tratamientos específicos a nivel molecular, la oportunidad de éxito diagnóstico para los pacientes tiene al menos 3

limitaciones: (1) la falta de profesionales sanitarios capacitados en el diagnóstico temprano de las ER, (2) la discrepancia en el acceso a pruebas de cribado metabólico ampliadas entre Estados e Instituciones y (3) las diferencias socioeconómicas entre países. Entre estas causas, podemos influir como profesionales sanitarios en la capacitación para reconocer tempranamente las ER, como la EF.

Materiales y métodos

A partir de un caso índice, se registraron el seguimiento clínico y diagnóstico molecular en la familia extendida, en la que se identificaron varios pacientes afectados de EF. Toda la información se recopiló en una base de datos donde se analizaron las medidas de tendencia central. Se obtuvo el consentimiento informado de cada miembro de la familia o tutor. Los pacientes con resultados positivos fueron seguidos en diferentes hospitales según sus servicios de salud, en el Hospital General Dr. Agustín O'Horán y/o el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados

En la evaluación oftalmológica del caso índice (Mujer, IV-4) (Fig. 1), se detectó córnea verticillata. En ausencia de cualquier antecedente de uso de fármaco conocido como causante de este hallazgo, se sospechó EF. Tras la derivación a la unidad de genética, se construyó un árbol genealógico de 5 generaciones y se recopiló información de 71 individuos, de los cuales 4 varones habían fallecido por insuficiencia renal crónica y referían "dolor crónico en las extremidades" (III-6, III-7, III-9, III-14); un varón y una mujer con diagnóstico de artritis reumatoide que refirieron dolor crónico (IV-3, hermano del caso índice y III-5, respectivamente) y un varón con insuficiencia renal crónica con un informe histopatológico de biopsia renal de nefropatía por deficiencia de IgA (IV-24; Material adicional). Otros diagnósticos clínicos distribuidos en la familia fueron esquizofrenia (hombre, III-9), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (mujer II-1; mujer III-2) (Fig. 1), hipertensión esencial (HT), artritis reumatoide (mujer III-5) (material adicional) y secuelas de polio (III-10), todos bajo seguimiento médico.

Debido a la sospecha clínica de EF, se realizaron pruebas moleculares al caso índice, a su hermano (previamente diagnosticado de artritis reumatoide, paciente IV-3) y a su madre. Estos análisis estuvieron patrocinados por Shire Pharmaceuticals/Takeda. La

variante patogénica *GLA* NM_000169.2.166T > C p.(Cys56Arg) en *GLA* pudo identificarse en los 3 pacientes. El paciente IV-3 presentó una actividad de α -Gal ácida de < 2.8 μ mol/l/h y Lyso-Gb3 de 64,6 ng/ml (referencia: < 1.8 ng/ml). Estos estudios se ofrecieron al resto de la familia en riesgo.

De los 71 individuos en la genealogía, se realizó análisis enzimático y/o molecular a 40 (56.3%), 21 de los cuales presentaron la variante patogénica NM_000169.2 c.166T > C p.(Cys56Arg) en *GLA* (15 mujeres y 6 varones). Tras la detección de EF en estos pacientes, 10/21 (47.6%) tuvieron un diagnóstico de HT, 1/21 (4.7%) de artritis reumatoide (Fig. 2), 2/21 (9.5%) de depresión crónica, 2/21 (9.5%) de DM2 y 1/21 (4.7%) de nefropatía por deficiencia de inmunoglobulina A (IgA). De los 21 pacientes con resultados negativos, 1/21 (4.7%) presentaba HT. De los 33/71 (46.4%) individuos que no se sometieron a estudios bioquímicos o moleculares, 4 mujeres fueron identificadas como portadoras obligadas (II-1, II-5, II-6 y IV-8), y una mujer fue identificada como portadora probable (II-2).

En el momento del diagnóstico, las características clínicas más frecuentes fueron HT en 11/21 (52.3%), dolor acral y/o acroparestesias en 13/21 (61.9%), cierto grado de insuficiencia renal en 4/21 (19%), y angioqueratomas en 4/21 (19%) (Fig. 2). Según el historial familiar, aunque otros miembros de la familia presentaban síntomas compatibles con EF, estos fallecieron antes de recibir un diagnóstico específico (Tabla 1).

Durante el seguimiento clínico de los pacientes afectados, 8 años después del diagnóstico, una mujer (IV-9) desarrolló enfermedad de Graves y sufrió una interrupción del embarazo en el primer trimestre (Fig. adicional 1). Otra mujer (III-5) desarrolló cálculos biliares y se sometió a colecistectomía. En una mujer se confirmó el diagnóstico de artritis reumatoide (III-5). Dos mujeres (III-2 y III-5) fueron diagnosticadas de DM2 y 7 (III-2, III-3, III-5, III-10, III-16, IV-3 y IV-27) de obesidad.

Desde el diagnóstico de esta familia con EF en 2013, 1 paciente (IV-10) inició TRE (agalsidasa alfa, Replagal® Shire Pharmaceuticals/Takeda) en 2014. Otro paciente (IV-26) comenzó TRE en 2016 con agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation, una compañía de Sanofi) y 6 pacientes (III-2, III-5, IV-3, IV-4, IV-9 y V-2) comenzaron tratamiento en 2023, 4 con agalsidasa beta y 2 con agalsidasa alfa⁸. El más joven comenzó a los 9 años; curiosamente, cursó con dolor acral tras la TRE.

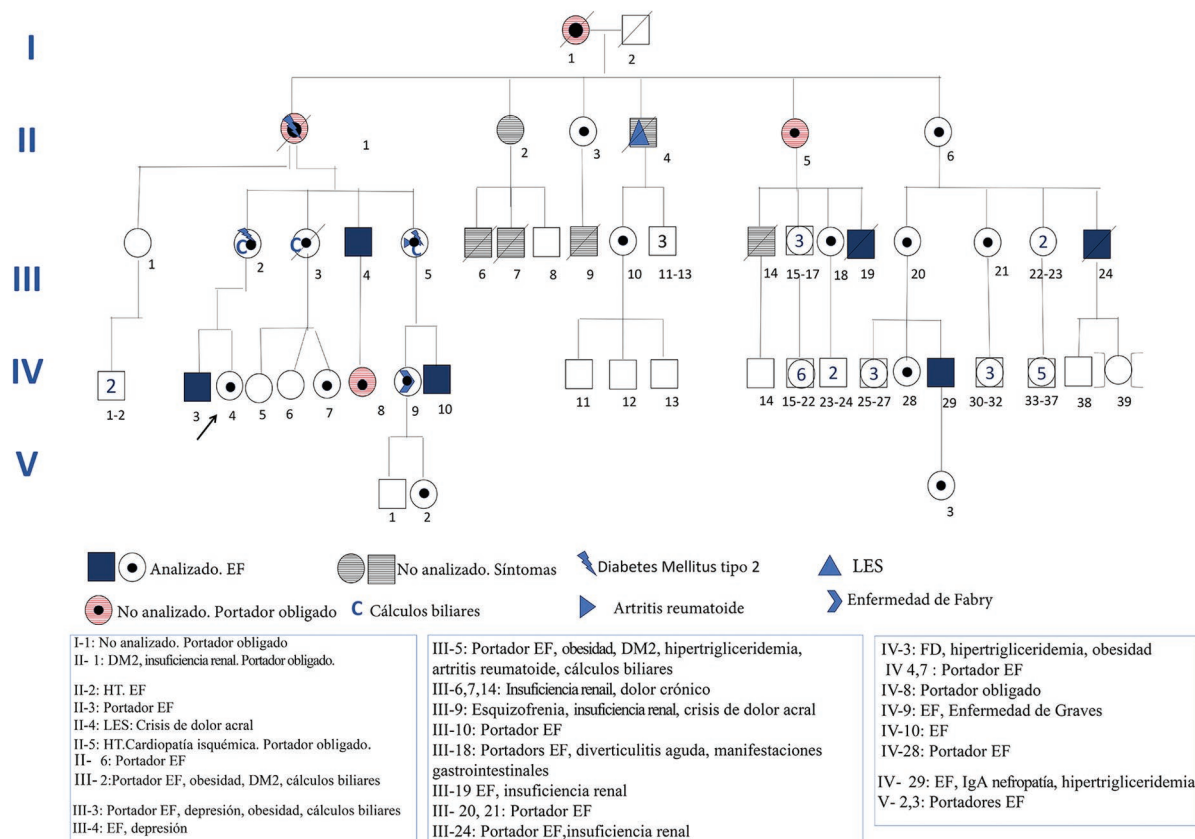


Figura 1. Árbol genealógico que muestra la distribución de los individuos afectados dentro de la familia. Las generaciones se organizan verticalmente, de arriba hacia abajo, y se etiquetan con números romanos. El posicionamiento horizontal de izquierda a derecha indica relaciones de hermanos. Las mujeres están representadas por círculos y los varones por cuadrados. DMT2: Diabetes mellitus tipo 2; EF: Enfermedad de Fabry; HT: Hipertensión; LES: Lupus eritematoso sistémico.

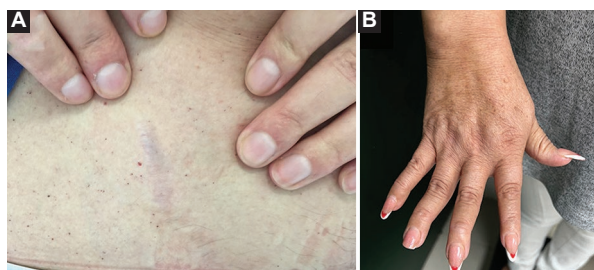


Figura 2. A: angioqueratomas. B: dedos con deformidad en cuello de cisne.

Discusión

Cuando una enfermedad en la población general tiene una prevalencia < 1:2000, se utiliza el término enfermedad rara. Una ER tiende a sospecharse solo cuando se han descartado otras enfermedades comunes. Por ejemplo, la frecuencia global de la HT sistémica es del 35-45% en adultos;

en este sentido, se considera una enfermedad común. Los pacientes con HT pueden tener una plétora de síntomas debido a daños en la retina, el corazón, las arterias, los vasos sanguíneos, el cerebro y los riñones. Cuando la HT es el principal signo de una ER, la enfermedad subyacente puede permanecer sin diagnosticar. El desafío diagnóstico es aún mayor cuando otras enfermedades comunes, como la DM y la obesidad, convergen en el mismo individuo. En México, la EF es reconocida oficialmente como una de las 20 ER que requieren atención en el país, según la lista publicada por el Consejo de Salubridad General en 2018. Con una prevalencia global de hasta 1:8500 en varones en todo el mundo, 125 años después de ser descrita por primera vez y con más de 8.000 individuos registrados en el Registro de EF, sigue estando infra-diagnóstica o mal diagnosticada^{9,10}.

La frecuencia de la EF ha pasado de 1/40.000 a 1/3.000 individuos debido a la inclusión de la EF en

Tabla 1. Información bioquímica y clínica de individuos con enfermedad de Fabry y variante patogénica confirmada c.166T>C p.Cys56Arg en el gen GLA

Sexo	Lugar en el árbol familiar	Edad al diagnóstico (años)	Nivel de Liso-GB3 (ng/mL)	Nivel de β -galactosidasa A (μ mol/L/h)	HT	Insuficiencia renal	Acroparestesias	Dolor acral	Angioqueratomas	Hiperhidrosis	Otros
Mujer	II-3	60	5.4	+	-	-	-	-	-	-	-
Mujer	II-6	73	NO	+	-	-	-	-	-	-	-
Mujer	III-2	45	4.3	+	-	+	-	-	-	-	DMT2, obesidad
Mujer	III-3	42	5.6	+	+	+	-	-	-	-	Obesidad
Varón	III-4	44	57.9	5.9	+	-	+	+	-	-	Depresión
Mujer	III-5	35	2.7	-	+	+	+	-	-	-	Artritis reumatoide, obesidad, DM2
Mujer	III-10	41	3.4	+	-	-	-	-	-	-	Obesidad
Mujer	III-16	58	3.2	-	-	-	NO	-	-	-	Obesidad
Varón	III-17	43	84.1	<0.8	+	+	NO	+	+	+	-
Mujer	III-18	56	4.8	+	-	+	-	-	-	-	-
Mujer	III-19	54	NO	-	+	-	-	-	-	-	-
Varón	III-22	25	64.6	2.8	+	+	+	+	-	-	-
Varón	IV-3	21	4.7	NO	-	-	+	+	+	-	Obesidad, hipertrigliceridemia, depresión
Mujer	IV-4	13	4.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Mujer	IV-7	10	NO	-	-	-	-	-	-	-	-
Mujer	IV-9	17	3.7	-	-	-	-	-	-	-	Enfermedad de Graves
Varón	IV-10	9	7.1	<0.8	-	+	+	+	+	-	-
Mujer	IV-26	27	7.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Varón	IV-27	31	81.2	<0.8	+	+	+	+	+	-	Obesidad, hipertrigliceridemia, nefropatía IgA
Mujer	V-2	4	NO	-	-	+	-	-	-	-	-
Mujer	V-3	2	NO	-	-	-	-	-	-	-	-

DMT*: Diabetes mellitus tipo 2; HT: Hipertensión; NO: No obtenido; IV: Intravenoso.

el cribado metabólico en algunos países. Los pacientes se consideran positivos cuando se detecta una deficiencia de α -Gal A y/o variantes patogénicas en GLA utilizando muestras de sangre seca, plasma y ensayos enzimáticos de leucocitos¹⁰. No obstante, las variantes genéticas de inicio tardío de la EF en el cribado neonatal plantean nuevos desafíos sobre cuál es el mejor momento para el diagnóstico y el tratamiento. Los expertos en EF están de acuerdo con, como mínimo, 2 recomendaciones: (1) el diagnóstico temprano es esencial para un tratamiento adecuado y (2) una búsqueda obligatoria e intencional de miembros de la familia afectados con EF cuando se detecta un caso índice. En México, la detección de EF a través del cribado metabólico se limita actualmente a los individuos nacidos en instituciones afiliadas a PEMEX y a determinados centros médicos privados.

En consecuencia, muchas otras ER suelen permanecer sin diagnosticar en su inicio, y con el tiempo, los pacientes pueden presentar la forma clásica o de inicio tardío. Dada su marcada heterogeneidad clínica, la experiencia médica especializada es esencial para un reconocimiento y diagnóstico oportunos. En la forma clásica, los varones suelen presentar acroparestesias periódicas, angioqueratomas, disquidrosis, córnea verticillata, síntomas gastrointestinales, linfedema y afectación progresiva de órganos. Específicamente, los angioqueratomas *corporis diffusum* son a menudo el sello distintivo de la EF y el linfedema de las extremidades pélvicas suele ser una presentación atípica de la enfermedad. En la familia aquí descrita, las acroparestesias estuvieron presentes en la mayoría de los pacientes, descritas como dolor urente principalmente en varones. De las 4 mujeres que refirieron acroparestesias, una tenía dolor articular generalizado concomitante con artritis reumatoide diagnosticada y dijo haber mejorado con tratamiento reumatológico. No obstante, los angioqueratomas no fueron un sello distintivo clásico en la mayoría de estos pacientes de origen latinoamericano.

La presentación clínica en esta familia con EF concuerda con lo descrito en cohortes más grandes, donde los varones hemicigotos muestran síntomas más pronunciados que las mujeres heterocigotas. La EF conduce progresivamente a enfermedad cardíaca/cerebrovascular y/o insuficiencia renal en la edad adulta. Durante los 10 años de seguimiento de esta familia, un varón y una mujer fallecieron por insuficiencia renal crónica sin recibir tratamiento dirigido contra la EF. Los angioqueratomas *corporis diffusum* se detectaron solo en dos varones que tuvieron la presentación

clásica de la EF y en una mujer con diagnóstico de artritis reumatoide. Uno de estos pacientes fue diagnosticado de nefropatía por IgA y recibió un trasplante de riñón. En la actualidad está a tratamiento con TRE. Con frecuencia se describen síntomas atípicos de la EF, como la pseudo-obstrucción intestinal crónica o el linfedema aislado. Sin embargo, otras enfermedades multifactoriales como la DM, la hipertrigliceridemia y la obesidad rara vez se describen en la EF. Las patologías identificadas en esta familia, como DM2, artritis reumatoide y enfermedad de Graves, avalan la posible coexistencia de todas estas enfermedades raras. En este sentido, no se puede descartar una posible relación entre las enfermedades inmunológicas y la EF.

En México, la COFEPRIS aprobó el uso de moléculas huérfanas, agalsidasa alfa (Replagal® Shire Pharmaceuticals/Takeda) en 2010, y agalsidasa beta (Fabrazyme® Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.) en 2011. Ambas formas de TRE son tratamientos de por vida administrados mediante infusión IV cada 2 semanas^{8,11}. No obstante, en México, recibir tratamiento es una odisea por la segmentación de los servicios sanitarios y el costo de los fármacos. Hasta la fecha, 2 personas han recibido TRE de forma intermitente y 6 tratamiento solo durante 6 meses.

Conclusiones

La construcción de un árbol genealógico resultó clave para abordar con éxito a esta familia ya que reveló el espectro clásico de afectación cardiovascular, cerebrovascular y renal en los individuos afectados, comenzando con la detección incidental de la córnea verticillata en el caso índice. Una red profesional multidisciplinaria facilitó el acceso a otros miembros de la familia para una evaluación clínica individual. El diagnóstico preciso de las ER requiere la participación de clínicos bien capacitados, como los genetistas médicos que deberían participar activamente en programas educativos dirigidos a otras especialidades médicas. En este sentido, evaluar el impacto de incorporar a los genetistas médicos en la atención primaria en la tasa de detección de ER podría llegar a ser un área de estudio valiosa.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, privado o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos con seres humanos ni animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y recibieron la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron las directrices SAGER según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JM, Artola M. Fabry disease: molecular basis, pathophysiology, diagnostics and potential therapeutic directions. *Biomolecules*. 2021;11:271.
2. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson AT, et al. Characterization of classical and nonclassical fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1631-41.
3. Palaiodimos L, Kokotis P, Zompola C, Papagiannopoulou G, Bakola E, Papadopoulos M, et al. Fabry disease: current and novel therapeutic strategies. A narrative review. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21:440456.
4. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta A, et al. Twenty years of the fabry outcome survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:238.
5. Wagenhäuser L, Rickert V, Sommer C, Wanner C, Nordbeck P, Rost S, et al. X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10:e2029.
6. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de fabry. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:482-94.
7. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2022;137:49-61.
8. Barrera Cruz A, Belmont Martínez L, Delgado González E, Florenzano García A, Luna Sánchez Y, Márquez Gutiérrez MA, et al. Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento Multidisciplinario en Enfermedad de Fabry en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2017. Available from: <https://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
9. Wanner C, Ortiz A, Wilcox WR, Hopkin RJ, Johnson J, Ponce E, et al. Global reach of over 20 years of experience in the patient-centered fabry registry: advancement of Fabry disease expertise and dissemination of real-world evidence to the Fabry community. *Mol Genet Metab*. 2023;139:107603.
10. Monda E, Diana G, Graziani F, Rubino M, Bakalakos A, Linhart A, et al. Impact of GLA variant classification on the estimated prevalence of fabry disease: a systematic review and meta-analysis of screening studies. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16:e004252.
11. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123:416-27.