

ENFERMEDAD DE FABRY: FISIOPATOLOGÍA ACTUAL

FABRY'S DISEASE: CURRENT PATHOPHYSIOLOGY

Melania Alcibar García^{1*}

¹ Estudiante de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias de la Salud UTM. Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5225-6612>. Correo: melania.alcivar@utm.edu.ec

Joe Hernán Giler Solorzano²

² Investigador de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias de la Salud. UTM. Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6409-3662>. Correo: jgiler3742@utm.edu.ec

* Autor para correspondencia: melania.alcivar@utm.edu.ec

Resumen

La enfermedad de Anderson-Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma x debido a un desorden de depósito lisosomal globotriaolceramida, el cual provoca el déficit o la ausencia de la enzima A-Galactosidasa A. Esta ha sido muy poco estudiada por profesionales del campo de la salud, debido a que posee características fisiopatológicas que pueden ser confundidas con otras variantes patológicas. Por lo tanto, comprender sus manifestaciones actuales es primordial para que se realice un diagnóstico temprano en este tipo de pacientes quienes por lo general fallecen de forma prematura por desconocimiento de la misma y las diversas afecciones multisistémicas que la EF conlleva. Los avances tecnológicos están permitiendo estudios genéticos más exhaustivos para lograr minimizar los daños a nivel de los sistemas afectados como son: Cardiovascular, pulmonar, dermatológico, renal, gastrointestinal y del sistema nervioso y así conseguir una mejor calidad de vida en los individuos que se ven afectados por esta patología. Es por todo lo expuesto, que se procedió a la elaboración de este artículo, mismo que tiene por objetivo general analizar la fisiopatología actual de la enfermedad de Fabry; a través de las diversas fuentes de datos revisadas y seleccionadas de acuerdo a criterios con veracidad, fiabilidad, autenticidad y actualidad.

Palabras clave: Fisiopatología; Enfermedad de Fabry; afecciones; revisión bibliográfica; fisiopatología actual.

Abstract

Anderson-Fabry disease is an x-linked genetic disorder due to a lysosomal globotriaolceramide deposition disorder, which causes the deficit or absence of the enzyme A-Galactosidase A. It has been little studied by

health professionals because it has pathophysiological characteristics that can be confused with other pathological variants. Therefore, understanding its current manifestations is essential for an early diagnosis in this type of patients who usually die prematurely due to ignorance of the disease and the various multisystemic affections that EF entails. Technological advances are allowing more exhaustive genetic studies to minimize damage at the level of the affected systems such as: Cardiovascular, pulmonary, dermatological, renal, gastrointestinal and nervous system and thus achieve a better quality of life in individuals affected by this pathology. It is for all these reasons that the review article in question takes place, which has the general objective of analyzing the current pathophysiology of Fabry disease, through the various sources of data reviewed and selected on the basis of criteria such as accuracy, reliability, authenticity and timeliness.

Keywords: *Pathophysiology, Fabry disease; Fabry disease conditions; literature review of Fabry disease; current pathophysiology.*

Fecha de recibido: 05/08/2022

Fecha de aceptado: 15/08/2022

Fecha de publicado: 18/08/2022

Introducción

La enfermedad de Fabry, como un trastorno de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, es producida por una deficiencia en la alfa-galactosidasa A, considerada como ‘desconocida’ por la población en general y un porcentaje de profesionales en el campo de la salud, a pesar de haber sido descrita con anterioridad.

Desde tal perspectiva, tenemos una enfermedad poco frecuente, con pronóstico no muy favorable para este tipo de pacientes. Su diagnóstico se hace en etapas avanzadas, más bien debido a las alteraciones fisiopatológicas presentadas en diversos aparatos o sistemas.

Aunque la presencia de una mutación de un gen no se ha logrado dar una explicación sobre las alteraciones fisiopatológicas que llegan a presentar los pacientes que poseen esta patología se ha logrado concretar considerables avances en el conocimiento de su fisiopatología en los últimos años, lo cual resulta ser una útil guía para su diagnóstico (Gómez et al., 2013).

Las afecciones que tiene enfermedad de Fabry en el individuo que la padece son variadas, entre las que se logran destacar las manifestaciones renales y cardíacas; en las cuales se muestra a través de su sintomatología como lesiones en los podocitos y disminución del flujo sanguíneo cardíaco, debido a la acumulación de glucoesfingolípidos. Cabe mencionar otras alteraciones como las dadas en el sistema nervioso, cutáneo, gastrointestinal y otros.

Toda esta sintomatología y fisiopatología fue analizada partiendo de una revisión minuciosa de diversos artículos científicos e informes de convenciones y reuniones en las que el tema central fue dicho trastorno

genético, tómese como ejemplo el primer consenso para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades de depósito lisosomal, llevada a cabo en la ciudad de Querétaro, México, en el año 2005 (Radillo Díaz, 2009).

En la presente investigación se definió como objetivo general, analizar la fisiopatología actual de la enfermedad de Fabry. Siendo necesario cumplir los siguientes objetivos específicos:

- Conocer las variantes de la sintomatología de la enfermedad estudiada
- Identificar los diagnósticos diferenciales con otras patologías.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de diversas publicaciones de revistas dirigidas a profesionales de la salud de la cual se obtuvo materiales de investigadores de diversas partes del mundo, desde revistas médicas españolas mexicanas, italianas y argentinas publicadas desde el 2016 hasta la actualidad.

Se ha realizado una búsqueda en Scielo: Scientific Electronic Library Online utilizando los términos más afines: “Enfermedades lisosomales”, “Enfermedad de Fabry”, “Afecciones de la enfermedad de Fabry”, “Fisiopatología de la Enfermedad de Fabry”.

También se realizaron nuevas búsquedas en la base de datos de revistas españolas de artículos de investigación de nefrología. Para la revisión se ha usado terminología como afecciones de la enfermedad de Fabry, depósito lisosomal. Al igual que sus distintas variaciones en el idioma inglés. Poco a poco se empezaron a utilizar términos específicos para cada una de las afecciones a estudiar. Por la diversidad de las palabras claves se encontró alrededor de 8 documentos científicos, entre los que tenemos artículos, casos clínicos, reportes de conferencias y demás. En los cuales se usaron criterios de discriminación como la antigüedad de la publicación, la calidad de la información, es decir, que se encontraron fundamentadas en fuentes confiables y muestras significativas en caso de ser necesario su empleo; dado también la calidad de las fuentes bibliográficas y referenciales que poseen, etc.

Las bases de datos consultadas fueron:

- Medigraphic: Literatura Biomédica
- Digital.csic: repositorio institucional del Consejo Superior de Investigaciones Científicas
- ResearchGate: herramienta de colaboración científica digital
- Scielo

Además de las bases ya mencionadas, se tomó en consideración publicaciones médicas digitales de alta envergadura.

Entre toda la bibliografía citada el lector se podrá encontrar con artículos de revisión, estudios clínicos, reportes de congresos, etc. Tal diversidad tiene la capacidad de enriquecer esta revisión bibliográfica, ya que así resulta ser un proceso mucho más completo, evitando en la medida de lo posible caer en conocimiento

obsoletos, considerándose la enfermedad de Fabry una patología genética que fisiopatológicamente produce alteraciones en órganos o aparatos de vital importancia para el paciente, sea este pediátrico o adulto, hoy en día a pesar que no se tiene una visión clara de la enfermedad, sobre todo su fisiopatología por falta de más estudios que permitan llegar a un real conocimiento y por qué no se da un diagnóstico en fases tempranas y así evitar el pronóstico desfavorable con la que está catalogada esta patología lisosomal

Resultados y discusión

Fueron seleccionados 25 artículos y publicaciones médicas dentro de diversas bases de datos destinadas a las ciencias de la salud, los cuales fueron englobados en tres grandes grupos (Artículos de revisión, artículos científicos y otro tipo de publicaciones), esto con la finalidad de que resulte sencilla su clasificación, análisis y comprensión. A continuación, se describen brevemente las agrupaciones en cuestión en las tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Artículos de revisión analizados

Primer autor	Año	Tipo de publicación	Base de datos	Objetivo
Radillo, P.	2009	Artículo de revisión	Medigraphic	Establecer criterios uniformes de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad de Fabry, en forma integral y por especialidad.
Crea, F	2016	Artículo de revisión	National Library of Medicine	Proporcionar una actualización sobre la DMC basada en la literatura más reciente publicada sobre este tema.
Olivera, S	2017	Artículo de revisión	Revista Clínica Española ELSEVIER	Realizar una revisión exhaustiva de los mecanismos patogénicos que acontecen en la enfermedad de Fabry.
Mendióroz, I	2006	Artículo de revisión	Revista de Neurología	Realizar una revisión actualizada de las complicaciones neurológicas de la enfermedad de Fabry, su diagnóstico y su tratamiento.
Vega, O	2011	Artículo de revisión	Medigraphic	Revisión del defecto metabólico y de la fisiopatología de la enfermedad, así como de sus variantes de expresión clínica.
Torra, R	2003	Artículo de revisión	Revista Nefrología	Determinar la incidencia de la enfermedad de Anderson-Fabry.

Gómez, M.	2018	Artículo de revisión	Revista de Facultad de Medicina Humana URP	La detección temprana y el inicio temprano de la terapia podrían mejorar la calidad de vida y limitar la progresión de la enfermedad; y finalmente siempre debe considerarse la consejería genética.
García, R.	2017	Artículo de revisión	Revista Clínica Española ELSEVIER	Revisar de la evidencia disponible y la unificación de criterios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en estos pacientes
Pintos, G	2002	Artículo de revisión	Artículo Especial Pediátrico	Llamar la atención a la comunidad pediátrica sobre las manifestaciones de la enfermedad de Fabry en el niño, especialmente en este momento en que un tratamiento de sustitución enzimática ha demostrado su efectividad para conseguir la regresión de la enfermedad.
Gómez, MG	2013	Artículo científico	Scielo	Describir compromiso cardiológico de 38 pacientes con EF, diagnosticados y estudiados multidisciplinariamente. Destacar alta prevalencia en esta región.
Kolodny, EH	2002	Artículo científico	Scielo	Describir las manifestaciones neurológicas de la FA, que cuando están presentes pueden llevar al nefrólogo a considerar la enfermedad.
Ohnishi, A	1974	Artículo científico	Revisa científica Archives of neurology	Analizar la pérdida de pequeñas neuronas sensoriales periféricas en la enfermedad de Fabry
Lao, LM	1998	Artículo científico	National Library of Medicine	Investigar el mecanismo patogénico de la disminución de la sudoración en la enfermedad de Fabry
Becherucci, F	2015	Artículo científico	Karger	Determinar los signos tempranos de lesión podocitaria en la nefropatía de Fabry sin Proteinuria
Márquez, E	2014	Artículo científico	Revista Nefrología	Analizar la inhibición de mTOR, proteínas Akt y enfermedad renal crónica
Tarabuso, AL	2008	Artículo científico	Revista Dermatolag	Documentar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con enfermedad de Fabry en Argentina.

Aguilera, J	2018	Artículo científico	Consejo Superior de Investigaciones Científicas Digital	Determinar el efecto de lyso-Gb3 en los principales grupos bacterianos presentes en la microbiota intestinal.
Rodríguez, SL	2018	Artículo científico	Medigraphic	Reportar características clínicas, escala de dolor, nivel de coeficiente intelectual y calidad de vida en niños con enfermedad de Fabry.

Tabla 1: Artículos científicos consultados.

Primer autor	Año	Tipo de publicación	Base de datos	Objetivo
Cantillo, J	2014	Caso Clínico	Scielo	Describir las características clínicas y la evolución de un hombre de 47 años con enfermedad de Fabry en terapia de reemplazo enzimático
Tøndel, C	2008	Estudio Clínico	Scielo	Cambios morfológicos renales evaluados mediante microscopía óptica y electrónica.
Conesa, MV	2019	Caso Clínico	Scielo	Reunir criterios que orientan al diagnóstico de enfermedad de Fabry.
Luna, PC	2010	Caso Clínico	Medigraphic	Describir la asociación no descrita hasta el momento de siringomas eruptivos en un paciente con enfermedad de Fabry.
Torregrosa, J	2018	Editorial	Revista Clínica Española ELSEVIER	Presentar una perspectiva actual y los progresos en la enfermedad de Fabry.

Tras dicha revisión se sintetizó lo expuesto a continuación acerca de la fisiopatología de la Enfermedad de Fabry:

Afección cardíaca

En las personas que presentan la Enfermedad de Fabry, se identificó que su flujo cardíaco se encuentra significativamente disminuido, puesto que, a medida que esta enfermedad avanza en el paciente empieza a comprometerse el miocardio del individuo, lo cual resulta en la muerte prematura de los mismos. Entre los principales síntomas cardiovasculares se pueden identificar mareos, fatiga, palpitaciones, disnea y angina de pecho.

Anteriormente, se consideraba que el depósito de glucoesfingolípidos que se encuentran en el endotelio era el origen de las alteraciones cardiovasculares dentro de la fisiopatología de la enfermedad de Fabry, en adelante EF, sin embargo, no se ha podido demostrar una relación proporcional entre la cantidad de Gb3 que se encuentre en dicho depósito y el daño vascular. Ahora se conoce que:

La acumulación de GB-3 en el corazón lleva a un incremento del grosor de la pared ventricular, con hipertrofia, que en general es concéntrica, y menos frecuentemente con afectación de ventrículo derecho. La disfunción diastólica es un hallazgo frecuente. Se ha descrito hipoquinesia inferior basal en algunos casos. El compromiso valvular por cambios infiltrativos es más frecuente sobre válvula mitral. Las válvulas aparecen engrosadas con insuficiencia de grado leve o moderado (Gómez et al., 2013).

De manera análoga, no son solo las arterias las que son diferentes debido al daño endotelial dentro de la enfermedad de Fabry, sino que existe una hipertrofia acelerada en las conocidas arterias de ‘medio calibre’, viéndose así afectada la distensibilidad de las arterias a causa de la hipertrofia de las conocidas células musculares lisas.

Además, Camici junto a Crea exponen que en las células miocárdicas el depósito de alfa-galactosidasa A, “la isquemia de la microcirculación y la alteración de la expresión de las moléculas de adhesión, promueven inflamación, aumento del depósito de la matriz extracelular y fibrosis” (Camici & Crea, 2016. pág. 2341).

Afección al sistema nervioso

En la enfermedad de Fabry, las afecciones o lesiones a nivel neuronal aún son poco conocidas. Hasta el momento de la publicación del artículo de revisión de Olivera et. al., se propuso que el Gb3 se acumula dentro del sistema nervioso periférico, al igual que en los ganglios dorsales raquídeos y en las células de Schwann. Llegando a afectar de esta forma a pequeñas fibras C y A-delta; simultáneamente, condiciona tanto al dolor como a las alteraciones autonómicas (Olivera et. al., 2018).

Al momento de enfocarnos en el sistema nervioso central, se plantea que existe “un estado de «angiopatía cerebral» en el que los elementos íntimamente implicados son la disfunción endotelial y la hiperperfusión cerebral” (Olivera et. al., 2018. pág. 26).

Resulta importante mencionar que en la EF la morbilidad neurológica temprana, refiriéndose a los síntomas tempranos de la patología, reflejan un significativo deterioro a nivel funcional de las células neuronales del sistema periférico somatosensorial y autónomo (Cantillo & Gerardo Rojas, 2014), esto debido al depósito de la alfa-galactosidasa A en el vasa vasorum las diminutas fibras no mielinicas y mielinicas. “El depósito en la raíz de los ganglios dorsales ocasiona los episodios de dolor” (Kolodny & Pastores, 2002).

De igual forma, se presenta la hipohidrosis como un signo de daño dentro del sistema nervioso en los nervios autónomos periféricos (Onishi & Dyck, 1974); no obstante, simultáneamente aportan a los depósitos de lípidos dentro de los pequeños vasos sanguíneos que se encuentran alrededor de las glándulas sudoríparas (Lao et al., 1998).

Cuando se alude a la enfermedad de Fabry ‘Clásica’ la sudoración tiende a disminuir. La ya mencionada, hipohidrosis, se presenta en etapas determinadas del desarrollo humano, las cuales son la infancia o la adolescencia. La variación en la transpiración lleva a la una piel seca y a la intolerancia al frío, al calor y al ejercicio. La producción de la saliva y de lágrimas se ve reducida en, alrededor, de la mitad de los casos de pacientes que presentan la enfermedad de Fabry (Cantillo & Rojas, 2014).

Se puede concretar entonces en que en la EF da pasa habitualmente por complicaciones de carácter centrales y periféricas. Tanto en la infancia como en la adolescencia las crisis de acroparestesias y paroxístico en las extremidades son sumamente características, a causa de una polineuropatía de fibra pequeña (Mendióroz et. al., 2006).

Mientras que en el adulto se desarrolla “una enfermedad vascular cerebral con afectación de vaso pequeño y de predominio en el territorio posterior” (Mendióroz et. al., 2006). Además, el ictus criptogénico puede ser considerada como la manifestación inicial de la enfermedad de Fabry, puesto que probablemente se trate de una entidad infradiagnosticada, en especial cuando viene acompañada de insuficiencia renal y aparece en el aspecto vertebrobasilar.

Afecciones renales

En la enfermedad de Fabry se puede identificar como una de expresiones fisiopatologías, a la afección renal, la cual se caracteriza por el daño precoz de los podocitos, así como la fibrosis que se produce en las células epiteliales.

Las primeras aludidas, los podocitos, tapizan la membrana basal glomerular y participan en su permeabilidad (Becherucci & Romagnani, 2015). Cuando existe una lesión en los podocitos, se produce una significativa ausencia de proteinuria de los individuos que padecen la enfermedad de Fabry tanto en la infancia como adolescencia.

El conocimiento de la patogenia de la glomeruloesclerosis en la EF es limitado. En los podocitos, el depósito de Gb3 aumenta la expresión de la citocina fibrogénica TGF- 1, lo que provoca un aumento de la síntesis de la matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo iv). La Gb3 promueve un estado inflamatorio similar al de la hiperglucemia. A través de la vía del receptor CD74, la Gb3 promueve la liberación de citocinas inflamatorias, modulando de esta manera la función de los podocitos. Se acepta que el daño sobre los podocitos es el evento que desencadena la enfermedad renal crónica con proteinuria y que la pérdida de los podocitos conduce a la glomeruloesclerosis (Olivera et. al., 2018).

Recientemente, llegó a reconocer que los podocitos son las células que se cargan de glucolípidos de manera precoz. Así mismo, se observa una pérdida de podocitos en infantes con niveles mínimos de albumina (Becherucci & Romagnani, 2015).

Adicional a los efectos de los glucolípidos que se encuentran en las células tubulares, la proteinuria tendría la capacidad de activar las células en cuestión, así como inducir una fibrosis intersticial y una respuesta inflamatoria (Tøndel et, al., 2008).

Por otro lado, “se ha demostrado que la familia de las proteínas Akt (serina/treonina/cinasas) inhibe la apoptosis de los podocitos” (Márquez & Pascual, 2014, pág. 426). La pérdida de tales proteínas o bien la disminución de alguna de sus fosforilaciones, propician a que se agraven las lesiones podocitarias, dado paso a la aparición de la proteinuria.

Se podría sintetizar entonces que el depósito de G13 puede afectar a: “podocitos, mesangio, endotelio glomerular, epitelio de la cápsula de Bowman, asa de Henle y túbulo distal; músculo liso y endotelio de arterias y arteriolas; células intersticiales” (Torra & Ballarín, 2003, pág. 85); teniendo como resultado la “esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial” (Torra & Ballarín, 2003, pág. 87).

Afecciones pulmonares

Las manifestaciones de las afecciones pulmonares de la EF, no tienden a ser muy llamativas, debido a que las mismas suelen ser “consecuencia del estrechamiento de la vía aérea por el depósito de glicosfingolípidos” ((Torra & Ballarín, 2003, pág. 86). Se observan alteraciones dentro del epitelio de la vía aérea, el músculo liso y el endotelio vascular.

De manera análoga, es necesario mencionar que la enfermedad pulmonar obstructiva, misma que es un diagnosticada en fases avanzadas del padecimiento, aparece juntos a otras manifestaciones clínicas tardías, entre las cuales se pueden mencionar, según lo expuesto por (Soliani, 2017) a:

- Tos crónica.
- Infiltrado inflamatorio crónico pulmonar.
- Tolerancia poco normal a la actividad física.

Se podría resumir entonces en que la principal fisiopatología y/o sintomatología de se establecerían en el estrechamiento de las vías aéreas y la obstrucción capilar.

Afecciones dermatológicas

En la enfermedad de Fabry es usual que una de las primeras manifestaciones fisiopatológicas sean las afecciones cutáneas, las cuales son consideradas como signos fundamentales para su diagnóstico al ser una de las primeras sospechas de la enfermedad. “Generalmente aparecen entre los 5 y 13 años de edad” (Soliani, 2017, pág. 17).

“Las manifestaciones de la piel incluyen: angioqueratomas, telangiectasias, sudoración anormal y linfedema” (Conesa et al., 2019, pág. 21). Dentro de esta sintomatología se demostró dentro de diversos estudios que los angioquerotemas son variados, así mismo, son considerados como el primer signo de la EF; aunque no siempre es así, las lesiones pueden aparecer aisladas o en grupo y pueden encontrarse en cualquier zona de la piel, genitales o mucosas (Conesa et al., 2019).

Estas lesiones papulares de tonalidades rojo-violáceas tienden a agruparse con mayor frecuencia en los glúteos, genitales y muslos, descrita clásicamente como “en bañador” (Tarabuso & del Carmen Peralta, 2008),

esta sintomatología dermatológica no desaparece con la presión. Así mismo, la acumulación en las paredes de los vasos sanguíneos de glucoesfingolípidos es considerado como un signo secundario de la patología en cuestión. Posterior a dicha acumulación tiene lugar la hiperqueratosis y ectasia.

Finalmente, resulta pertinente mencionar que a pesar de todo lo expuesto aún no existe un consenso real acerca de la relación entre las manifestaciones de carácter cutáneo y las demás manifestaciones sistémicas, especialmente en todo lo relacionado a la gravedad de las mismas. En la concepción clásica, eran descritos como factores o variables independientes la una de la otra; sin embargo, en investigaciones recientes se “sugiere cierta relación entre la presencia de manifestaciones cutáneas y compromiso de órgano blanco (corazón, riñón y cerebro)” (Luna, Valdez, & Carabajal, 2010, pág. 239).

Afecciones Gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad de Fabry se dan en forma de dolores abdominales, estreñimiento, diarrea, vómitos, distensión postprandial y náuseas; a partir de esta sintomatología se dan varias hipótesis que podrían explicarla en los pacientes que presenten tal fisiopatología, aquí se incluyen la disbiosis del microbiota intestinal (Aguilera-Correa et al., 2018).

“Las manifestaciones digestivas de la enfermedad son debido al depósito de GB-3 en los vasos mesentéricos y en los ganglios autonómicos” (Torra & Ballarín, 2003, pág. 86). Varios autores mencionan y citan la existencia de sintomatología y afecciones gastrointestinales en un “62% de los hemizigotos y en un 29% de mujeres portadoras” (Torra & Ballarín, 2003, pág. 86).

Conclusiones

La mayoría de los artículos presentados muestran características poco definitorias de la enfermedad en si debido a que es una patología que sigue en proceso de investigación y que no se conoce realmente cual es el daño o afectación más grave que imposibilita la calidad de vida de un paciente con déficit de alfa galactosidasa A. Hay varios estudios genéticos que si nos indican que está ligado a un cromosoma, pero no sabemos si la herencia viene por partes iguales o si hay predominio en la madre o el padre y si esta enfermedad afecta más a hombres o mujeres, queda mucho por investigar para poder llegar a una conclusión que ayude al personal médico a dar un tratamiento adecuado ya que estamos tratando las afecciones fisiopatológicas mas no la enfermedad en si, por lo cual queda mucho por definir de esta patología. Cuando decimos Fabry nos deja un signo de interrogación que todavía tenemos que seguir incursionando en todo su contexto.

La revisión exhaustiva de artículos científicos y estudios clínicos, concluyeron en que las afecciones y dolor que se presentan son las características que son usuales en pacientes con este padecimiento, por lo que se sugiere que se busquen síntomas y signos típicos, se investiguen antecedentes familiares con síntomas y signos similares, se analicen el sedimento urinario y la función renal, se investigue la hipertrofia ventricular izquierda y se confirmen el diagnóstico mediante análisis de alfa-galactosidasa A, si es negativo lo cual aumenta la probabilidad de biopsia del tejido afectado. Por lo que se debe conocer la fisiopatología que presenta este tipo de trastorno de depósito lisosomal hasta la actualidad.

Referencias

- Aguilera-Correa, J.-J., Sáez Martínez, E. F., Sánchez-Niño, M. D., Martínez-Cuesta, M. C., Peláez, C., Esteban, J., & Requena, T. (2018). *La enfermedad de Fabry y la microbiota intestinal*. <https://digital.csic.es/handle/10261/194307>
- Becherucci, F., & Romagnani, P. (2015). When foots come first: early signs of podocyte injury in Fabry nephropathy without proteinuria. *Nephron*, 129(1), 3-5. doi:10.1159/000369307
- Cantillo, J. de J., & Gerardo Rojas, W. (2014). Enfermedad de Fabry Descripción de un caso y su evolución en terapia de reemplazo enzimático. *Acta medica colombiana: AMC: organo de la Asociacion Columbiana de Medicina Interna*, 39(2), 202-206. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000200017
- Conesa, M. V., Territoriale, A. C., Valente, E., Mainardi, C., Kurpis, M., & Lascano, A. R. (2019). ENFERMEDAD DE FABRY. *Revista argentina de dermatología*, 100(1), 78-85. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2019000100078
- Crea, F., Lanza, G. A., & Camici, P. G. (2016). *Coronary Microvascular Dysfunction*. Milán, Italia: Springer.
- Gómez, M. G., Varas, C., Morales, M., Bonacic, F., Álvarez, M., & Rojas, A. (2013). Compromiso cardíaco en pacientes con enfermedad DE Fabry. *Revista Chilena de Cardiología*, 32(1), 28-33. doi:10.4067/s0718-85602013000100003
- Kolodny, E. H., & Pastores, G. M. (2002). Anderson-Fabry disease: Extrarenal, neurologic manifestations. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 13(suppl 2), S150-S153. doi:10.1097/01.asn.0000015239.57436.18
- Lao, L. M., Kumakiri, M., Mima, H., Kuwahara, H., Ishida, H., Ishiguro, K., ... Ueda, K. (1998). The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *Journal of Dermatological Science*, 18(2), 109-117. doi:10.1016/s0923-1811(98)00032-2
- Luna, P. C., Valdez, R., & Carabajal, G. (2010). Asociación de enfermedad de Fabry y siringomas eruptivos Association of Fabry disease and eruptive syringomas. Recuperado 3 de julio de 2022, de Medigraphic.com website: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2010/mc106e.pdf>
- Márquez, E., & Pascual, J. (2014). Inhibición de mTOR, proteínas Akt y enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología*, 34, 425-427.
- Mendióroz Iriarte, M., Fernández Cadenas, I., & Montaner Villalonga, J. (2006). Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Fabry. *Revista de neurología*, 43(12), 739. doi:10.33588/rn.4312.2006337
- Olivera-González, S., Josa-Laorden, C., & Torralba-Cabeza, M. A. (2018). Fisiopatología de la enfermedad de Fabry. *Revista clínica española*, 218(1), 22-28. doi:10.1016/j.rce.2017.06.007
- Onishi, A., & Dyck, P. J. (1974). Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Archives of Neurology*, 31(2), 120-127. doi:10.1001/archneur.1974.00490380068009
- Radillo Díaz, P. (2009). Guía para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 47(5), 505-514. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=36794>

- Soliani, A. (2017). *ENFERMEDAD DE FABRY* (Andrea Soliani, Ed.). https://www.sap.org.ar/docs/Congresos2017/Dermatologia/Viernes%2028/Soliani_Enf%20poco%20frecuentes_Caso%202.pdf
- Tarabuso, A. L., & del Carmen Peralta, I. (2008). Prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con enfermedad de Fabry en Argentina. *Dermatología Argentina*, 14(5), 362-366. <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/117>
- Tøndel, C., Bostad, L., Hirth, A., & Svarstad, E. (2008). Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 51(5), 767-776. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.032
- Torra Balcels, R., & Ballarín, J. (2003). La enfermedad de Fabry. *Nefrología: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 23, 84-89. <https://www.revistanefrologia.com/es-la-enfermedad-fabry-articulo-X0211699503028591>
- Vega, V., Gutiérrez, P., & Rotter, C. R. (2011). La Enfermedad de Fabry-Anderson: estado actual del conocimiento. *Rincón del residente*, 63(3), 314-321. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2011/nn113l.pdf>