



Artículo original

Compromiso renal en mujeres con enfermedad de Fabry en Argentina. Estudio multicéntrico

Fernando Perretta^{a,b,*}, Norberto Antongiovanni^{a,c} y Sebastián Jaurretche^{a,d,e}

^a Grupo de Investigación Nefrológica en la Enfermedad de Fabry (GINEF), Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Dr. Enrique Erill de Escobar, Belén de Escobar, Buenos Aires, Argentina

^c Centro de Infusión y Estudio de Enfermedades Lisosomales, Instituto de Nefrología Clínica Pergamino, Pergamino, Buenos Aires, Argentina

^d Centro de Neurociencias Los Manantiales, Grupo Gamma Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

^e Cátedra de Biofísica y Fisiología, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de agosto de 2017

Aceptado el 22 de septiembre de 2017

On-line el 2 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Enfermedad de Fabry

Alfa galactosidasa A

Enfermedad renal crónica

Proteinuria

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno de depósito lisosomal, ligado al cromosoma X, resultante de la deficiencia o ausencia de la enzima alfa galactosidasa A (α -galA). El compromiso orgánico en los hombres es bien conocido, pero en las mujeres es motivo de controversia, debido en parte al fenómeno de lionización. El objetivo de este estudio fue describir el compromiso renal en una población de 35 mujeres en el momento del diagnóstico de la EF.

Método: Se evaluaron 35 mujeres de 3 centros de referencia de Argentina. La actividad de la enzima α -galA se realizó en papel de filtro por método fluorométrico y el estudio mutacional mediante MLPA y secuenciación. Se calculó la tasa de filtrado glomerular por fórmula CKD-EPI en pacientes adultos y Schwartz en pediátricos. Se consideró albuminuria y proteinuria en al menos 2 muestras diferentes de orina en todos los casos, y a las categorías del filtrado glomerular según guías KDIGO 2012.

Resultados: El promedio de edad del grupo completo ($n=35$) fue de $26,6 \pm 16,9$ años; de las cuales 22 mujeres eran mayores de 18 años y 13 eran menores. El dosaje enzimático de α -galA se realizó en 29/35 pacientes y fue normal en 24/29 (82,8%). Se hallaron 7 mutaciones del gen GLA. Los resultados mostraron hiperfiltración glomerular (42,9%), pérdida urinaria de proteínas (45,7%) y disminución del filtrado glomerular (31,4%).

Conclusiones: El compromiso renal en mujeres con EF puede ser tan severo como en los hombres. El análisis de este grupo de pacientes demostró una proporción significativa de mujeres

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fperretta@hotmail.com (F. Perretta).

<https://doi.org/10.1016/j.nefrol.2017.09.003>

2444-9032/© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

con afectación temprana evidenciada por hiperfiltración renal, albuminuria, proteinuria y caída del filtrado glomerular al momento del diagnóstico de la EF.

© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Renal involvement in females with Fabry disease in Argentina. A multicentre study

A B S T R A C T

Keywords:

Fabry disease
Alpha galactosidase A
Chronic kidney disease
Proteinuria

Introduction: Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder resulting from the deficiency or absence of the alpha galactosidase A (α -galA) enzyme. Organ involvement in men is well known, but in women it is controversial, partly due to random X-chromosome inactivation (Lyon hypothesis). The aim of this study was to describe renal involvement in a population of 35 women at the time of FD diagnosis.

Method: Thirty-five females were evaluated in three reference centres in Argentina. The activity of the α -galA enzyme was determined on filter paper by a fluorometric method, and the mutational study by MLPA and sequencing. Glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI formula in adult patients and Schwartz formula in paediatric patients. Albuminuria and proteinuria were observed in at least two different urine samples in all cases, as well as the glomerular filtration rates categories according to KDIGO 2012 guidelines.

Results: Mean age of the complete group ($n=35$) was 26.6 ± 16.9 years, of whom 22 were adult women (over 18) and 13 were paediatric patients. Enzymatic activity of α -galA was performed in 29/35 patients, which was normal in 24/29 (82.8%). Seven different mutations of the GLA gene were found. The results showed glomerular hyperfiltration (42.9%), urinary protein loss (45.7%), and decreased glomerular filtration rate (31.4%).

Conclusions: Renal involvement in females with FD may be as severe as in men. The analysis of this group of patients showed a significant proportion of females with early kidney damage demonstrated by renal hyperfiltration, albuminuria, proteinuria and glomerular filtration rate decreased, at the time of diagnosis of FD.

© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es provocada por la acumulación lisosomal de glicoesfingolípidos complejos, principalmente globotriaosilceramida (GL-3) y sus metabolitos¹. Dicho depósito dispara cascadas fisiopatogénicas en el endotelio vascular y células de diferentes tejidos (cardíacas, renales y nerviosas, entre otras) que conducen a la muerte celular, con progresión a fibrosis y deterioro orgánico irreversible^{2,3}. El almacenamiento de globotriaosilceramida se debe a la actividad deficiente o nula de la α -galactosidasa A (α -galA, EC 3.2.1.22). El gen GLA, que codifica la α -galA, está ubicado en el cromosoma X (Xq22.1), por lo cual prácticamente todos los hombres portadores de una mutación genética (hemigotos) desarrollan la enfermedad, mientras que las mujeres (heterocigotas) presentan una amplia variabilidad en la severidad de su fenotipo, debido principalmente a la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en cada una de sus células (hipótesis de Lyon)⁴. La intensidad de los síntomas va a depender, en mayor parte, de la actividad residual de la enzima α -galA. El dosaje de la misma se realiza en gota de sangre seca en papel de filtro; en varones la actividad disminuida confirma la enfermedad,

mientras que en mujeres se debe recurrir al estudio molecular, por la existencia de falsos negativos.

Las manifestaciones de la EF son multisistémicas y comienzan en la infancia, alcanzando una afectación severa en la tercera o cuarta décadas de la vida. Las principales manifestaciones son las características acroparestesias en las manos y los pies, síntomas gastrointestinales, angioqueratomas, disidrosis, intolerancia al ejercicio y al calor, pérdida de la audición, arritmias, miocardiopatía hipertrófica, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal^{5,6}.

Si bien es una enfermedad conocida desde hace más de 100 años, durante la última década el pronóstico de la EF ha dado un giro significativo debido a la posibilidad de terapia de reemplazo enzimático^{7,8}.

En 2001 se describió que la mayoría de las mujeres eran asintomáticas, con una calidad de vida completamente normal o desarrollaban solo manifestaciones leves de la enfermedad⁹. Sin embargo, estudios posteriores han reportado que las mujeres heterocigotas pueden desarrollar síntomas severos de la EF y tener riesgo de muerte prematura^{10,11}.

La EF es panétnica y, dada su baja incidencia, no se ha podido describir con exactitud su prevalencia, que varía entre

Tabla 1 – Categorías del filtrado glomerular-KDIGO 2012

Categoría	Filtrado glomerular	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	< 15	Fallo renal

1:40.000 hombres a 1:117.000 nacidos vivos^{9,12}. La gran variabilidad fenotípica, junto con la sintomatología inespecífica, dificultan significativamente el diagnóstico. Al igual que otras enfermedades raras ha sido difícil comprender la progresión natural de la EF debido a la escasa información clínica, sobre todo en mujeres.

El objetivo de este estudio fue describir el compromiso renal de la EF en mujeres al momento del diagnóstico.

Material y métodos

Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico. Se evaluaron 35 mujeres con EF de 3 centros de referencia en Argentina: Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Enrique Erill de Escobar, Centro de Neurociencias Los Manantiales del Grupo Gamma de Rosario y Centro de Infusión y Estudio de Enfermedades Lisosomales del Instituto de Nefrología Pergamino. La actividad de la enzima α -galA se realizó en papel de filtro por método fluorométrico en Laboratorio de Neuroquímica Dr. N. A. Chamoles/FESEN (Buenos Aires, Argentina)¹³ y el estudio mutacional mediante MLPA y secuenciación en Medical Genetics Laboratories-Baylor College of Medicine (Houston, TX, EE. UU.)^{14,15}. No se incluyeron en el estudio las pacientes con riesgo de enfermedad glomerular por otra causa diferente a la EF.

El compromiso renal de la población en estudio fue determinado por la pérdida de proteínas en orina (albuminuria/proteinuria), la presencia de hiperfiltración glomerular y/o la disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe). No se evaluó función tubular por no disponer de datos.

Se calculó la TFGe utilizando la creatinina sérica, por fórmula CKD-EPI en los pacientes adultos y Schwartz en pediátricos^{16,17}. Ambas fórmulas de TFGe han sido recientemente validadas en pacientes con EF^{18,19}. Valores superiores a 125 ml/min/1,73 m² se definieron como hiperfiltración glomerular¹⁸. Las categorías del filtrado glomerular fueron determinadas según las guías internacionales del consorcio KDIGO 2012, como se observa en la [tabla 1](#)²⁰.

Se evaluó albuminuria y proteinuria de toda la población del estudio. La albúmina en orina fue analizada por inmunturbidimetría²¹ y la proteinuria mediante método colorimétrico²². Se consideró albuminuria patológica a valores >30 mg/día o >30 mg/g de creatinina, y proteinuria a valores >300 mg/día o >300 mg/g de creatinina, en al menos 2 muestras diferentes de orina en todos los casos.

El trabajo de investigación fue aprobado por cada comité de ética local, y se tomó consentimiento informado por escrito de cada paciente del estudio.

Tabla 2 – Mutaciones de la población en estudio

Mutación	Frecuencia (%)	Adultas	Pediátricas
E398X	14 (40,0)	8	6
p.L415P	11 (31,4)	4	7
A292T	4 (11,4)	4	-
R227Q	3 (8,5)	3	-
Del 3&4 exons	1 (2,9)	1	-
p.W81X	1 (2,9)	1	-
p.R301Q	1 (2,9)	1	-
Total	35 (100)	22	13

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como números (porcentajes) y las variables continuas como media $\pm$ desviación estándar (DE). Las tablas de contingencia se analizaron con la prueba exacta de Fisher. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el software GraphPad Prism 2.0 (GraphPad, San Diego, EE. UU.).

Resultados

Datos demográficos

Se estudiaron 35 mujeres con EF con un promedio de edad de $26,6 \pm 16,6$ años. Del total de la población estudiada 22 mujeres eran adultas (mayores a 18 años) y 13 eran menores, con un promedio de $37,0 \pm 12,2$ y $9,2 \pm 4,3$ años respectivamente. Se detectaron 2 casos índices; ambas mujeres adultas de 28 y 55 años.

Mutaciones

Se detectaron 7 mutaciones del gen GLA ([tabla 2](#)). La más frecuente fue la mutación E398X, con un total de 14 pacientes (40,0%); 6 de edades pediátricas y 8 adultas. Le sigue en frecuencia la mutación p.L415P con 11 pacientes (31,4%); 7 pacientes pediátricas y 4 adultas. En menor porcentaje encontramos las mutaciones A292T (11,4%), R227Q (8,5%), delección de exones 3&4 (2,9%), p.W81X (2,9%) y p.R301Q (2,9%). Todas mutaciones clásicas, a excepción de la mutación p.R301Q ($n=1$), que está descrita como causante de fenotipo clásico y también como variante tardía de la EF (<http://fabry-database.org/mutants>). El total de las pacientes de cada genotipo pertenece a la misma familia.

Dosaje enzimático

Se ha realizado dosaje enzimático de α -galA a 29/35 pacientes (82,9%) y fue normal en 24/29 (82,8%). No se dispone de los resultados de 6 pacientes. Los dosajes disminuidos correspondieron a las mutaciones E398X ($n=2$) y p.L415P ($n=3$).

Compromiso renal

En las [tablas 3 y 4](#) se describen la TFGe (ml/min/1,73 m²) y la pérdida urinaria de proteínas (albuminuria/proteinuria) de la población del estudio.

Tabla 3 – TFGe ml/min/1,73 m²

	Frecuencia (%)	Adultas	Pediátricas
Normal	9 (25,7)	6	3
Hiperfiltración	15 (42,9)	6	9
≤ 90	11 (31,4)	10	1
Total	35 (100)	22	13

Tabla 4 – Pérdida urinaria de proteínas

	Frecuencia (%)	Adultas	Pediátricas
Normal	19 (54,3)	8	11
Albuminuria	13 (37,1)	12	1
Proteinuria	3 (8,6)	2	1
Total	35 (100)	22	13

Tabla 5 – Relación de la pérdida urinaria de proteínas y TFGe con el genotipo

Mutación	Albuminuria (n)	Proteinuria (n)	HF (n)	TFGe < 90 (n)
E398X	5	1	5	5
p.L415P	1	2	8	1
A292T	2	-	2	0
R227Q	2	-	-	2
Del 3&4 exons	1	-	-	1
p.W81X	1	-	-	1
p.R301Q	1	-	-	1
Total	13	3	15	11

HF: hiperfiltración; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada en ml/min/1,73 m².

El 25,7% (n=9) de las pacientes tenía función renal normal en el momento del diagnóstico de la EF. El 42,9% (n=15) presentó hiperfiltración glomerular. Disminución de la TFGe (<90 ml/min/1,73 m²) fue hallada en 11 pacientes (31,4%), 10 adultas y una pediátrica. De las pacientes adultas con compromiso renal 9 eran de categoría G2 y una de categoría G3a, mientras que la paciente pediátrica se encontraba en categoría G2. La disminución de la TFGe se presentó predominantemente en pacientes adultas (test de Fisher, p=0,0284).

Se objetivó pérdida urinaria patológica de proteínas en 16/35 (45,7%) mujeres, con predominio de las pacientes adultas (test de Fisher, p=0,0125). Fue detectada albuminuria en 12 pacientes adultas y en una paciente pediátrica (37,1%), y proteinuria en 2 adultas y en una niña (8,6%). En la [tabla 5](#) se observa la relación de la pérdida urinaria de proteínas (albuminuria/proteinuria) y la TFGe con el tipo de mutación.

Discusión

De manera similar a otras enfermedades de herencia ligada al cromosoma X, en la EF las complicaciones son menos frecuentes y más variables en severidad en mujeres que en varones, aunque algunas mujeres pueden presentar fenotipos similares a estos últimos^{6,11,23}.

La actividad enzimática en las mujeres con EF suele estar en el rango normal inferior, debido al patrón de herencia ligado al cromosoma X²⁴. Por lo tanto, la determinación de la actividad plasmática de α-galA en las mujeres solo puede indicar

la posible presencia de la EF, pero no establece ni descarta la enfermedad. Esta es la razón por la cual se recomienda el estudio genético en mujeres. La variabilidad de inactivación del X (hipótesis de Lyon) podría explicar en parte el alto porcentaje de dosajes enzimáticos normales encontrados en nuestra población. Esta inactivación cromosómica impacta significativamente en el fenotipo y en la historia natural de la EF en mujeres²⁵.

La nefropatía es una de las principales complicaciones de la EF²⁶. Se caracteriza por niveles variables de gravedad, con una tasa de progresión de ERC similar a la nefropatía diabética, con evidencias que sugieren que los pacientes no tratados suelen desarrollar enfermedad renal terminal hacia la cuarta década de la vida²⁷. Por lo general, los pacientes sin tratamiento muestran 3 fases clínicas de la nefropatía Fabry. La primera ocurre en la infancia y adolescencia, y se caracteriza por hiperfiltración glomerular. La segunda fase clínica por presentar proteinuria, lipiduria, cristales en «cruz de Malta» en el sedimento de orina examinado por microscopía polarizada, alteración de la capacidad de concentración o dilución de la orina y otras disfunciones renales. En la tercera fase se presenta enfermedad renal grave y progresiva, con compromiso cardiovascular y cerebral². Es conocido que el compromiso renal es más frecuente en hombres que en mujeres. En nuestro reporte destacamos un alto porcentaje de mujeres con hiperfiltración renal, con predominio en las pacientes en edad pediátrica, como probable compensación glomerular ante la nefropatía Fabry. Por otra parte, la caída de la TFGe se evidenció en un tercio de nuestra población, con significación estadística en las pacientes adultas sobre las pediátricas, sin terapia específica para la EF. Esto podría interpretarse como la progresión natural de la nefropatía. Una limitación de este estudio es que se valoró la TFGe por fórmula y no medida.

La excreción urinaria de proteínas está directamente asociada con la progresión de la enfermedad renal en hombres y mujeres con EF²⁸. La albuminuria y la proteinuria son elementos comunes de la progresión de la nefropatía Fabry, que pueden alcanzar rango nefrótico²⁹. En el presente estudio evidenciamos en casi la mitad de las pacientes pérdida urinaria de proteínas (albuminuria/proteinuria), con predominio en la población adulta, al momento del diagnóstico de la EF. La albuminuria fue el signo de nefropatía más relevante detectado. Estos resultados, al igual que otros estudios, como los publicados en 2008 por Wilcox et al.²³ y en 2006 por Deegan et al.³⁰, muestran que las mujeres con EF tienen un riesgo significativo de desarrollar compromiso renal, tan severo como el descrito en hombres.

Conclusión

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron: 1) los dosajes enzimáticos de α-galA fueron normales en un 82,8%; 2) el 42,9% de las pacientes presentó hiperfiltración glomerular; 3) la disminución de la TFGe se evidenció predominantemente en mujeres adultas; 4) se objetivó pérdida de proteínas en orina en un 45,7% de las pacientes, con predominio en la población adulta; y 5) la albuminuria fue el signo de nefropatía más relevante dentro de la pérdida urinaria de proteínas.

El compromiso renal en mujeres con EF puede ser tan severo como en los hombres²³. Este análisis demostró una proporción significativa de mujeres con afectación temprana evidenciada por hiperfiltración renal, pérdida urinaria de proteínas (albuminuria/proteinuria) y caída del filtrado glomerular al momento del diagnóstico de la EF. Se destaca la importancia de un diagnóstico temprano y un seguimiento periódico y exhaustivo, con el fin de evitar el daño orgánico irreversible.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- De Duve C. Exploring cells with a centrifuge. *Science* 1975;189:186-94.
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2741-84.
- Park S, Kim JA, Joo KY, Choi S, Choi EN, Shin JA, et al. Globotriaosylceramide leads to K(Ca)3.1 channel dysfunction: A new insight into endothelial dysfunction in Fabry disease. *Cardiovasc Res* 2011;89:290-9.
- Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: Enzymatic diagnosis of hemizygotas and heterozygotas: Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973;81:157-71.
- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-46.
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry outcome survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236-42.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-9.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A. Deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
- Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry registry. *Genet Med* 2009;11(11):790-6.
- Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9:34-45.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
- Li Y, Scott CR, Chamois NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* 2004;50:1785-96.
- Schirini A, Centra M, Prattichizzo C, Gigante M, de Fabritiis M, Giansaporo V, et al. Identification of GLA gene deletions in Fabry patients by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Mol Genet Metab* 2008;94:382-5.
- Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993;53:97-1186.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
- Rombach SM, Baas MC, Ten Berge IJ, Krediet RT, Bemelman FJ, Hollak CE. The value of estimated GFR in comparison to measured GFR for the assessment of renal function in adult patients with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2549-56.
- Tøndel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E. Monitoring renal function in children with Fabry disease: Comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1507-13.
- Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
- Benozzi SF, Pennacchiotti GL. Albuminuria: consideraciones preanalíticas y analíticas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017;51:45-51.
- Insera F, Angerosa M. Documento de consenso: implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013;47:613-25.
- Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry registry. *Mol Genet Metab* 2008;93:112-28.
- Weidemann F, Niemann M, Sommer C, Beer M, Breunig F, Wanner C. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest* 2012;42: 455-62.

-
- 25 Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89:44–54.
 - 26 Jaurretche S, Antongiovanni N, Perretta F. Prevalence of chronic kidney disease in fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina. *Mol Genet Metab Rep* 2017;12:41–3.
 - 27 Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102–11.
 - 28 Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220–8.
 - 29 Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1600–7.
 - 30 Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006;43:347–52.