

PROTOCOLO 2016

Enfermedad de Fabry

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.

Ley 20.850

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

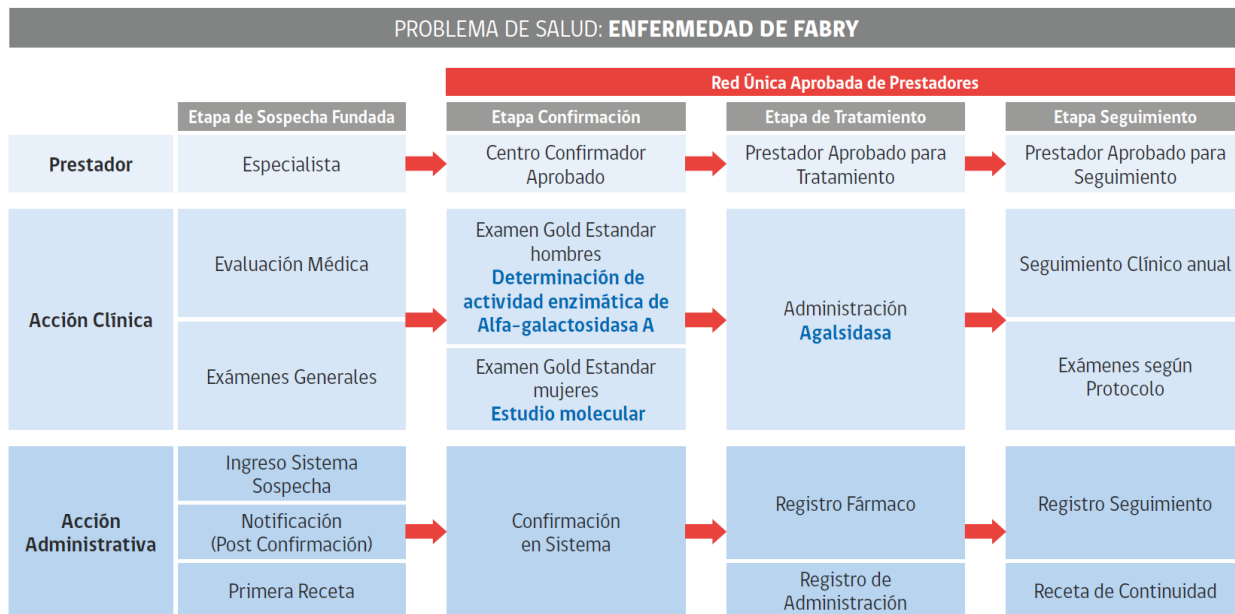
La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los Protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

Para mayor información sobre el manejo clínico de las personas con Enfermedad de Fabry, consulte el documento "Orientaciones para el Manejo Clínico de la Enfermedad de Fabry" disponible en www.minsal.cl

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED | 5 |
| I. PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN | 6 |
| II. INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| III. OBJETIVO GENERAL..... | 9 |
| IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 10 |
| V. ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN..... | 10 |
| VI. POBLACIÓN OBJETIVO | 10 |
| VII. DEFINICIONES | 10 |
| VIII. MANEJO CLÍNICO..... | 11 |
| IX. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS | 19 |
| X. REQUISITOS DE INFORMACIÓN | 19 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 21 |

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED



I. PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley se encuentra establecido en las Orientaciones Técnicas, Protocolos, flujos de atención y documentos asociados para la implementación de la Ley.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el decreto vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, para lo cual debe pasar por un Comité Técnico de Expertos que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en las orientaciones y protocolos.

La Red de atención se organizará en cuatro etapas:

I. Sospecha fundada

II. Confirmación

III. Tratamiento

IV. Seguimiento

I. Sospecha fundada

Se generará por especialistas o subespecialistas, tanto públicos y privados, relacionados a la patología a diagnosticar.

Esta etapa no está garantizada en la Ley, pero es esencial para dar inicio al proceso, dado que está fundamentada en los antecedentes clínicos del paciente más exámenes generales y específicos de la condición de salud.

La sospecha fundada deberá ser levantada por un prestador individual con registro de especialidad en la Superintendencia de Salud, de acuerdo a la patología en sospecha o un prestador institucional que cuente con los especialistas acreditados.

II. Confirmación

La etapa de confirmación de la **Enfermedad de Fabry** estará a cargo de un Prestador aprobado¹ que cuente con el examen Gold estándar, en este caso el criterio diagnóstico sería:

- En hombres: Determinación de actividad enzimática de Alfa-galactosidasa A en leucocitos o fibroblastos.
- En mujeres: Estudio molecular, que incluya la secuenciación en individuos sin mutación conocida y la búsqueda de mutaciones específicas, cuando se conoce la alteración familiar.

Una vez confirmado, el tratante deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y emitir la receta para inicio de la terapia.

III. Tratamiento

Consiste en la entrega o administración del fármaco Agalsidasa (Galactosidasa Recombinante), por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del paciente.

¹ Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

IV. Etapa de Seguimiento

Esta etapa no está garantizada en la Ley, pero es fundamental para la integralidad del proceso de atención.

Debe ser realizado por equipo multidisciplinario cada 6 a 12 meses, con la finalidad de controlar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento farmacológico.

II. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad multisistémica, crónica, progresiva, de carácter hereditario, recesiva y ligada al cromosoma X. Es producida por un déficit de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa, consecuencia de una mutación en el gen que codifica la proteína, en la región Xq22.1 del cromosoma X (1), determinando así el depósito de glucoesfingolípidos neutros, principalmente globotriaosilceramida (Gb3), el cual se acumula en los lisosomas de diversos tejidos, pero también en el retículo endoplásmico, la membrana y el núcleo de las células endoteliales vasculares, y de forma predominante en órganos como piel, riñón, corazón y sistema nervioso (2). Ésto puede causar una amplia gama de síntomas que afectan a todo el organismo, provocando una enfermedad grave y reduciendo la esperanza de vida entre los individuos afectados. En la literatura se han descrito los síntomas de esta enfermedad tanto en hombres como en mujeres, aunque la aparición de éstos pueden ser más tardíos y variables en las mujeres.

La incidencia de la EF no es bien conocida, en Europa se ha observado 1 caso cada 476.000 nacidos vivos (1:238.000 nacidos vivos hombres). (2,3)

La EF es la segunda patología de depósito lisosomal más prevalente, después de la enfermedad de Gaucher. Según datos de Orphanet, en Europa la prevalencia estimada de la EF es de 2,22/100.000 nacidos vivos. (4)

III. OBJETIVO GENERAL

Proporcionar un marco común para el manejo clínico de la Enfermedad de Fabry.

IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estandarizar el diagnóstico de la Enfermedad de Fabry.
- Estandarizar el tratamiento de la Enfermedad de Fabry.

V. ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales multidisciplinares del equipo de salud que atienden personas con Enfermedad de Fabry.

VI. POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con sospecha clínica fundada de Enfermedad de Fabry, mayores de 16 años, y menores de 16 años de acuerdo a criterios específicos.

VII. DEFINICIONES

La enfermedad de Fabry es un trastorno metabólico hereditario debido a mutaciones en el gen de la alfa-galactosidasa A (GLA), situado en el cromosoma X (Xq22.1), que originan un déficit de su actividad enzimática. Esto determina el depósito de glucoesfingolípidos neutros (principalmente globotriaosilceramida -Gb3-), de forma prominente en lisosomas, pero también en el retículo endoplásmico, la membrana y el núcleo de las células endoteliales vasculares, y de forma predominante en órganos como piel, riñón, corazón y sistema nervioso. Es una enfermedad multisistémica grave que afecta a ambos sexos, cuyas manifestaciones clínicas (acroparestesias, trastornos de la sudoración, lesiones cutáneas como angioqueratomas, y manifestaciones gastrointestinales), pueden estar ya presentes en la infancia. El carácter progresivo de su evolución natural ocasiona una serie de complicaciones graves principalmente renales, cardíacas y cerebrovasculares que reducen la expectativa y calidad de vida. (2)

VIII. MANEJO CLÍNICO

La garantía explícita de protección financiera en el tratamiento de la Enfermedad de Fabry comprende la confirmación diagnóstica y el medicamento de reemplazo enzimático, ya sea con Agalsidasa alfa o con Agalsidasa beta.

La garantía de Oportunidad:

Con **sospecha clínica fundada**, comenzará a hacer uso del beneficio específico de confirmación diagnóstica en un plazo no mayor a 30 días (personas sexo masculino, actividad enzimática en leucocitos; para mujeres, se debe contar con estudio molecular), desde la recepción del formulario de sospecha y muestra de sangre en institución confirmadora.

Con confirmación diagnóstica, hará uso del beneficio específico de inicio de tratamiento en un plazo no mayor a 60 días, desde la indicación de terapia al paciente por parte del médico tratante.

Continuidad, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.

Confirmación Diagnóstica

En hombres: El Gold Standard para el diagnóstico definitivo es la demostración de la deficiencia enzimática severa en leucocitos. La actividad enzimática en plasma, determinada habitualmente en muestra obtenida en papel filtro, puede tener falsos negativos, por lo que es preferible la determinación Alfa-galactosidasa A en leucocitos o cultivos celulares, o realizar un estudio molecular del gen *GLA*. Se han descrito más de 500 mutaciones.

En mujeres: La actividad enzimática dentro de rangos normales no descarta la condición, así como tampoco confirma el tener una actividad enzimática deficiente, lo que obliga a recomendar estudio molecular, que incluya la secuenciación en individuos sin mutación conocida y la búsqueda de mutaciones específicas, cuando se conoce la alteración familiar. Por tanto, se

recomienda realizar estudio enzimático y luego molecular en algún hombre sintomático de la familia antes de buscar la mutación en una mujer. En el caso de que no existan familiares hombres afectados conocidos, se debe proceder con el estudio genético.

El diagnóstico prenatal es posible, se realiza entre la 10^a y 12^a semanas de gestación mediante una biopsia de las vellosidades coriales, o con el estudio de células obtenidas por amniocentesis entre la 15^a y 18^a semanas de gestación. (4)

Tratamiento farmacológico

El tratamiento específico de la Enfermedad de Fabry se realiza con terapia de reemplazo enzimático (TRE), específicamente con Agalsidasa alfa y Agalsidasa beta(4,5) . Una vez confirmado el diagnóstico se propone que el inicio de la TRE sea evaluada caso a caso por el equipo multidisciplinario, considerando la presencia de criterios mayores y menores (Tabla 1)(6), así:

- 1 criterio mayor.
- 2 ó más criterios menores o,
- Según progresión clínica.

Tabla 1: Criterios mayores y menores Enfermedad de Fabry

| Criterios Mayores |
|---|
| - Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica o arritmias o cardiopatía isquémica. |
| - Compromiso renal: microalbuminuria o proteinuria o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 1,5 mg/dL); biopsia renal compatible. |
| - Compromiso neurológico: signos clínicos o neurorradiológicos de enfermedad cerebrovascular o dolor neuropático moderado a severo, recurrente o refractario a terapia sintomática. |
| Criterios Menores |
| - Dolor neuropático leve a moderado. |
| - Dolor neuropático severo con buena respuesta al tratamiento farmacológico. |
| - Hipohidrosis o trastornos de la termorregulación. |
| - Hipoacusia o vértigo. |
| - Angioqueratomas. |
| - Trastornos gastrointestinales: diarrea y dolores abdominales típicos. |
| - Córnea verticillata. |
| - Retraso en la velocidad crecimiento ponderal. |
| - Doppler transcreaneano anormal (disminución de las velocidades de flujo o ausencia de la vasoreactividad cerebral). |
| - Test de cuantificación sensitivo (QST) anormal. |
| - Resonancia magnética o TAC de cerebro alterados. |
| - Ecocardiograma con Doppler tisular alterado. |
| - Electrocardiograma anormal. |

En menores de 16 años, se recomienda considerar los siguientes criterios de ingreso a la terapia de reemplazo enzimático:

- Dolor neuropático severo que no responde a 3 meses de uso de manejo óptimo de dolor.
- Microalbuminuria persistente definida por la mediana de 3 muestras de orina matutinas consecutivas.
- Proteinuria de 24 hrs > 250mg/día (considerar uso de inhibidores de ECA).
- Índice de masa ventricular de VI >p 90.
- Crisis Isquémicas Transitorias, Ataque Cerebro Vascular o Resonancia Nuclear Magnética de encéfalo que muestre lesiones en sustancia blanca (con manifestaciones clínicas o sub-clínicas).

En pacientes menores de 16 años con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Fabry y que no cumplan con los criterios de ingreso a terapia de reemplazo enzimático, se recomienda incorporar a un programa de seguimiento, para detección temprana de la sintomatología.

Administración:

Agalsidasa Alfa:

- Dosis 0,2 mg/kg de peso.
- Vía Intravenosa.
- Velocidad de administración 40 minutos.
- Intervalo cada 2 semanas.

Agalsidasa Beta:

- Dosis 1 mg /kg de peso.
- Vía Intravenosa.
- Velocidad de administración 15 mg/hora (inicial).
- Intervalo cada 2 semanas.

Se recomienda la terapia coadyuvante según el escenario clínico, por ejemplo, estatinas y ácido acetilsalicílico para la reducción del riesgo tromboembólico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARA II), para el manejo de la proteinuria e hipertensión arterial, y medicamentos antiepilépticos para el manejo del dolor neuropático.

Instrucciones de preparación:

Agalsidasa Alfa: Su forma farmacéutica es una solución transparente e incolora. Cada 1 ml de concentrado de solución para perfusión contiene 1 mg de agalsidasa alfa. Cada ampolla de 3,5 ml de concentrado contiene 3,5 mg de agalsidasa alfa.

Diluir el volumen total de concentrado de Agalsidasa alfa necesario en 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9%, usando técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe mezclarse suavemente, sin agitarla.

Agalsidasa Beta: Su forma farmacéutica es en polvo blanco o blanquecino para perfusión. Cada frasco ampolla contiene 35 mg ó 5 mg de agalsidasa beta. La solución reconstituida tiene que diluirse posteriormente en una solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%.

Debe sacarse del refrigerador el número de frasco ampollas a utilizar y dejar que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada frasco ampolla es para un único uso.

La dosis del paciente (en mg) ÷ 5 mg / ml = Número de ml reconstituido necesario para la dosis del paciente. Ejemplo: Paciente dosis = 80 mg, entonces, $80 \text{ mg} \div 5 \text{ mg} / \text{ml} = 16 \text{ ml}$ reconstituidos.

Reconstituya cada frasco ampolla de 35 mg con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables (Presentación de 5 mg reconstituir con 1,1 ml de agua para soluciones inyectables). Evite el impacto violento del agua estéril sobre el liofilizado y la formación de espuma. Ésto se consigue añadiendo lentamente el agua para preparaciones inyectables mediante goteo por la pared interior del frasco ampolla y no directamente sobre el liofilizado. Incline cada frasco ampolla con cuidado y hágallo rotar suavemente. No invierta ni agite el frasco ampolla.

La solución, una vez reconstituida, contiene 5 mg de agalsidasa beta por ml, y presenta una apariencia transparente e incolora. Antes de diluirla, compruebe visualmente que la solución reconstituida de cada frasco ampolla no contenga partículas ni haya cambiado de color. No utilice la solución si observa partículas extrañas o cambios de color.

Después de la reconstitución, se recomienda diluir rápidamente para minimizar la formación de partículas proteicas. Antes de añadir el volumen reconstituido necesario para la dosis del paciente, se recomienda retirar de la bolsa de perfusión un volumen equivalente de solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9%. Elimine el aire contenido en la bolsa de perfusión para

minimizar la interfase aire/líquido. Invierta cuidadosamente o de un masaje suave a la bolsa de perfusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite excesivamente la bolsa de perfusión.

Extraiga lentamente de cada frasco ampolla 7 ml (equivalentes a 35 mg), de solución reconstituida hasta completar el volumen necesario para la dosis del paciente. A continuación, inyecte lentamente la solución reconstituida directamente en la solución intravenosa de Cloruro de Sodio al 0,9% (evitando hacerlo en un espacio de aire), hasta una concentración final entre 0,05 mg/ml y 0,7 mg/ml. Determine el volumen total de solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9% (entre 50 y 500 ml) basándose en la dosis inicial.

Para dosis inferiores a 35 mg use un mínimo de 50 ml, para dosis de 35 a 70 mg use un mínimo de 100 ml, para dosis de 70 a 100 mg use un mínimo de 250 ml y para dosis mayores de 100 mg use sólo 500 ml.

Instrucciones de administración: En ausencia de estudios de compatibilidad, estos medicamentos no deben mezclarse con otros. No deben administrarse de forma concomitante con cloroquina, amiodarona, benoquina ni gentamicina, ya que estas sustancias pueden inhibir la actividad intracelular de α -Galactosidasa. (7)(8)

Agalsidasa Alfa: Administrar la solución para perfusión durante 40 minutos, utilizando una vía intravenosa con filtro incorporado.

Agalsidasa Beta: Para la administración de la solución diluida, se recomienda usar un filtro en línea de 0,2 μ m con baja unión a las proteínas plasmáticas para eliminar cualquier partícula proteica. La velocidad inicial de perfusión no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora), para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.

Dentro de las reacciones adversas relacionadas con la perfusión informadas con más frecuencia han sido calosfríos, enrojecimiento, y fiebre leve y aumento de la fatiga después de terminar infusión. (7)

La perfusión puede interrumpirse temporalmente (de 5 a 10 minutos), hasta que los síntomas remitan, momento en que podrá reanudarse la perfusión. Los efectos leves y transitorios pueden no precisar tratamiento médico ni interrupción de la perfusión. Por otra parte, la administración previa por vía oral o intravenosa de antihistamínicos o corticosteroides, antipiréticos de 1 a 24 horas antes de la perfusión, puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que ha sido preciso un tratamiento sintomático. Acciones a considerar si se presentan efectos adversos graves (2):

- Identificar otros factores desencadenantes.
- Valorar si la premedicación es insuficiente o inadecuada.
- Aumentar tiempo de infusión.
- Identificar anticuerpos antienzima.
- Cambiar de medicación.
- Suspender el tratamiento.

Almacenamiento: Desde el punto de vista microbiológico el medicamento debe utilizarse inmediatamente. La solución reconstituida no se debe almacenar y debería diluirse rápidamente. La solución diluida se puede mantener un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas. (7)(8)

Seguimiento

El seguimiento de las personas con Enfermedad de Fabry es responsabilidad de un equipo multidisciplinario (neurología, cardiología, nefrología, dermatología, oftalmología, otorrinolaringología, psiquiatría o psicología) (9), requiriendo controles cada seis meses, o anuales dependiendo de la presencia de signos de deterioro, además de un examen médico general antes de volver a estudiar, trabajar o realizar deporte, evaluando a su vez el rendimiento, grado de depresión, los hábitos y desarrollo somático. (11)

En cuanto a exámenes se recomienda un examen neurológico una vez confirmado el diagnóstico, acompañado de una resonancia magnética cerebral, estudio neurocognitivo, y luego controles cada 6 meses. A nivel cardiológico junto con la evaluación inicial se sugiere realizar un ECG (electrocardiograma) y ecocardiograma, que deben repetirse a los seis meses, y al primer y segundo año desde la confirmación diagnóstica; Radiografía de tórax y Holter de ritmo cardiaco que se sugiere realizar nuevamente al primer año. (6)

A nivel auditivo junto con el examen físico se recomienda hacer pruebas audiológicas. Para evaluar compromiso renal inicialmente se sugiere incluir: exámenes de orina completa, microalbuminuria, y proteinuria 24 horas, BUN, y depuración de creatinina en 24 horas. En cuanto a periodicidad, en personas con TRE y enfermedad renal crónica (ERC) se sugiere esta evaluación dependiendo de la etapa en la cual se encuentre el (la) paciente: etapas 1 y 2 cada 6 meses; etapa 3 cada 3 meses; etapa 4 y 5 mensual y en portadores asintomáticos se propone cada 2-3 años un control nefrológico. (11)

Se recomienda que estas personas sean vistas por su médico tratante, al menos cada 6 meses desde el diagnóstico definitivo.

IX. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

La autorización del tratamiento por parte del prestador se hará basándose en la evaluación técnica de los formularios de sospecha diagnóstica presentadas, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de sospecha fundada.
- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Exámenes complementarios (sólo si son requeridos por la institución confirmadora).

X. REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Requisitos de información para formularios que deberán ser digitados de manera electrónica en el sistema informático dispuesto por FONASA para el seguimiento del proceso asistencial de la Ley 20.850, al cual podrá acceder a través de la página web de Fonasa <http://www.fonasa.cl>

FORMULARIO DE SOSPECHA FUNDADA

1. Datos del paciente
2. Datos establecimiento de referencia
3. Evaluación clínica
 - a) Evaluación visual
 - b) Evaluación cardiaca
 - c) Evaluación auditiva
 - d) Evaluación respiratoria
 - e) Evaluación neurológica
 - f) Evaluación gastrointestinal
 - g) Evaluación traumatológica
4. Otros antecedentes relevantes
5. Médico responsable del formulario
6. Equipo clínico a cargo en establecimiento de referencia
7. Equipo clínico a cargo

FORMULARIO CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

1. Datos del paciente
2. Datos Establecimiento de referencia
3. Confirmación
4. Datos de institución o comisión que confirma
 - Institución que confirma
 - Profesional responsable confirmación

FORMULARIO SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN

1. Datos del paciente
2. Datos del Centro de Seguimiento
3. Seguimiento
4. Cronograma Seguimiento

FORMULARIO SOLICITUD CAMBIO CENTRO DE ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO

1. Datos del paciente
2. Datos del Centro de Referencia
3. Datos Centro Administración de Tratamiento
4. Profesional responsable de la solicitud

BIBLIOGRAFÍA

1. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):e344-55.
2. García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Fundación GETER. Med Clínica*. 2011;137(4):178-83.
3. Romero B, Ángel M, Mateos L y, De AG. Enfermedad de Fabry en España. Análisis de 24 casos. *Med Clínica*. 2004 Jun 12;123(02):57-60.
4. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. 2015 Jul;54.
5. Barba Romero MA, García de Lorenzo y Mateos A, Grupo Español de Estudio de FOS. [Fabry's disease in Spain. Study of 24 cases]. *Med Clínica*. 2004 Jun 12;123(2):57-60.
6. Carmen Varas, Griselda Gómez, Miguel Morales. Guía Clínica: consenro para Chile en enfedrmedad de Fabry. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2012;50(3):191-201.
7. European Medicines Agency - Find medicine - Replagal [Internet]. [cited 2015 Dec 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. European Medicines Agency - Find medicine - Fabrazyme [Internet]. [cited 2015 Dec 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000370/human_med_000784.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
9. 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 Jul;4(7):1167-76.
10. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006 Sep;8(9):539-48.
11. Constantin T, Székely A, Ponyi A, Gulácsy V, Ambrus C, Kádár K, et al. Management of Fabry disease. *Orv Hetil*. 2010 Aug;151(31):1243-51.