

## ARTICULO DE REVISION

# Enfermedad de Fabry. Manifestaciones Cardiológicas.

Dr. Alejandro Pomi

La Enfermedad de Fabry es una entidad con muy bajo índice de sospecha en la práctica clínica cardiológica habitual. En nuestro país, especialmente, de los pocos casos diagnosticados, ninguno ha sido realizado por un cardiólogo, siendo lo más común que la misma sea diagnosticada en pacientes en tratamiento en diálisis de parte de nefrología, y secundariamente derivado a cardiólogo para completar su evaluación. Debido a sus variadas manifestaciones clínicas, el diagnóstico también puede ser realizado por otros especialistas (neurologos, dermatólogos).

El objetivo de ésta revisión, mayormente enfocada a las manifestaciones cardiovasculares, es familiarizar a la comunidad cardiológica con ésta enfermedad a fin de mantenernos alerta ante la posible presencia de la misma en nuestros pacientes, muy especialmente en aquellos con hipertrofia ventricular izquierda de etiología no aclarada.

### 1. Definición

La Enfermedad de Fabry es una rara enfermedad hereditaria, ligada al cromosoma X, caracterizada por el depósito lisosomal de glicoesfingolípidos (GSL), en particular globotriaosilceramida (GL-3), secundaria al déficit total o parcial de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A)

Otros nombres utilizados para denominarla son:

- Angioqueratoma corporal difuso
- Deficiencia de  $\alpha$ -Galactosidasa A
- Deficit de ceramida-trihexosidasa
- Síndrome de Fabry
- Enfermedad de Anderson-Fabry

### 2. Historia

Dos médicos dermatólogos; Johan Fabry, en Alemania, y William Anderson, en Gran Bretaña, publicaron, en el año 1898 en forma independiente, informes de pacientes con lesiones cutáneas generalizadas, a las que llamaron en ese momento angioqueratomas corporales difusos. Se desconocía en ese entonces su etiología y su naturaleza multisistémica

En 1947 se sugirió por primera vez que se trataba de una enfermedad por depósito, ya que se detectaron vacuolas intracelulares de aspecto espumoso en todos los órganos afectados.

Recién en 1963 se identificó éste material como un GSL, y cuatro años después, se identificó que el responsable era el déficit de la enzima responsable de su catabolismo, la  $\alpha$ -galactosidasa ( $\alpha$ -GAL). Este descubrimiento permitió realizar el diagnóstico de la enfermedad mediante la determinación de los niveles plasmáticos de la  $\alpha$ -GAL. En 1989 se identificó y secuenció el gen que codifica la  $\alpha$ -GAL en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1). Esto permitió el estudio molecular de la enfermedad, lo que culminó en el desarrollo de la terapia de reemplazo con enzima recombinante.

### 3. Incidencia

A pesar de considerársela una enfermedad rara, es la segunda enfermedad de depósito más frecuente, (sólo superada por la enfermedad de Gaucher). Los reportes internacionales informan de 1 varón afectado cada 40.000 a 60.000 nacidos vivos, y 1/117.000 portadoras, sin diferencias significativas entre razas.

La incidencia global es desconocida, ya que, como veremos más adelante, la enfermedad puede presentar formas completas o incompletas, según la actividad de  $\alpha$ Gal-A esté ausente o solamente disminuida. Probablemente las formas incompletas, de diagnóstico más tardío sean más comunes que la forma clásica.

Algunos estudios mostraron que un **3 a 4% de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda de etiología no aclarada** son portadores de la enfermedad, así como un 5% de pacientes con ACV de etiología desconocida. La prevalencia de la enfermedad en varones en diálisis es entre el 0.2 y el 1.2%. Muchos de éstos pacientes que son diagnosticados luego del inicio de la diálisis, tenían como única manifestación extrarrenal la HVI.

#### 4. Herencia

La herencia de esta enfermedad está ligada al sexo (cromosoma X), lo cual condiciona que se manifieste de forma primaria en los varones homocigotos.

El gen que codifica la  $\alpha$ -GAL está localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1). Hasta el momento se han identificado más de 400 mutaciones en el gen de la  $\alpha$ -GAL, sin

embargo, ninguna mutación se presenta con mayor frecuencia ni hay alguna región especialmente rica en mutaciones. La mayoría de estas mutaciones resultan en la sustitución de un solo aminoácido.

Hay una alta variabilidad intra e interfamiliar en la expresión fenotípica del defecto enzimático. Hasta el momento no se ha podido establecer exitosamente una correlación genotipo-fenotipo.

Las mujeres, que han sido desde la descripción inicial mal llamadas “portadoras”, también poseen defecto enzimático parcial, lo cual puede ser causa de que en ellas se presenten manifestaciones clínicas de la enfermedad, en su mayoría formas incompletas, aunque puede presentar raramente manifestaciones floridas. Este hecho se explica por la inactivación al azar de uno de sus cromosomas X (efecto Lyon). Las mujeres tienen en todas sus células uno de sus cromosomas X inactivados en forma aleatoria. Si el cromosoma inactivado es el que no posee la mutación genética, tendrá en la mayoría de sus células el gen mutado y determinará manifestación clínica de la enfermedad. De todas maneras, si la enfermedad se manifiesta en la mujer, suele aparecer en edades más tardías y con sintomatología más leve que la observada en el hombre.

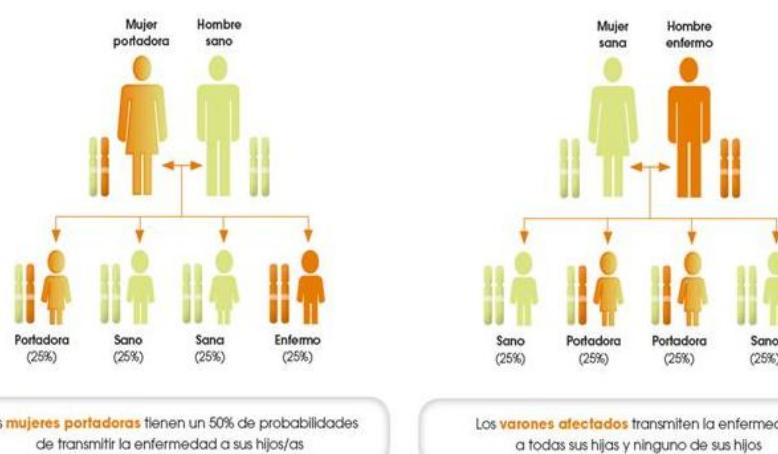


Fig 1: Trasmisión genética de la Enfermedad de Fabry

## 5. Mortalidad

La causa de muerte, es en primer lugar la insuficiencia renal; en segundo lugar, la insuficiencia cardíaca, y los accidentes cerebrovasculares.

En la era pre dialítica la expectativa de vida promedio era de 41 años, la cual se ha elevado actualmente alrededor de los 60 años.

## 6. Fisiopatología

Los glicoesfingolípidos (GSL) son componentes de la membrana plasmática, especialmente de los glóbulos rojos, epitelio renal y hepatocitos. Se sintetizan en el hígado y son transportadas a través de las lipoproteínas. Son endocitados a las células y degradados en los lisosomas. Su proceso catalítico requiere varias enzimas, la principal de ellas la  $\alpha$ Gal-A. Al haber déficit de ésta enzima, los GSL (especialmente la GL-3) se acumulan en los lisosomas de distintas células (endotelio, eritrocitos, epitelio renal, miocardio, neuronas, córnea). Además de la disfunción lisosomal y celular que esto acarrea, también se genera una respuesta inflamatoria que lleva a la isquemia celular y tisular, y finalmente a un daño multisistémico irreversible.

En las células endoteliales, la acumulación de GL-3 origina una disminución de la luz vascular, además de una hiperreactividad vascular y un estado protrombótico, que lleva a fenómenos isquémicos en diferentes órganos (riñón, corazón, cerebro, intestinos, etc.).

Otro mecanismo que contribuye al daño celular en esta enfermedad es la composición alterada de los lípidos de la membrana celular, lo cual da lugar a alteraciones en el transporte y almacenamiento de las proteínas transmembrana asociadas a las balsas lipídicas, traduciéndose en anormalidades en el transporte de micro y macromoléculas. Por otro lado, se sabe que los pacientes con EF-A de grupo sanguíneo AB o B pueden padecer una enfermedad más agresiva, ya que el grupo sanguíneo B tiene mayor cantidad de residuos  $\alpha$ -galactosil.

El mecanismo responsable del aumento de la masa ventricular no está del todo claro, ya que el depósito de GL-3 sólo representa un pequeño porcentaje de la masa total del VI. La HTA no parece contribuir en ésta alteración. Se han propuesto otros mecanismos, como inflamación y desregulación neurohumoral.

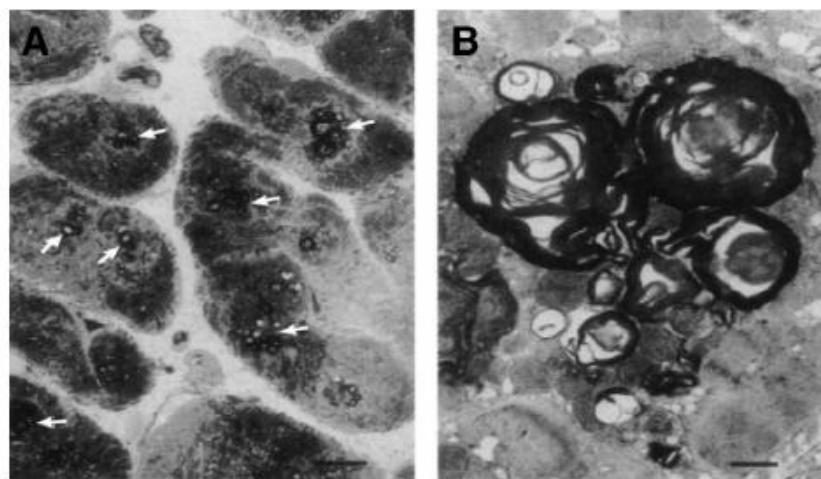


Fig 2 - Microscopía electronica de una biopsia endomiocárdica del VI en un paciente con EF, a bajo (A) y alto (B) aumento. Las flechas muestran las vacuolas perinucleares, que consisten en vesicular conteniendo figuras laminares concéntricas, típicas del depósito de glicolípidos.

## 7. Manifestaciones Clínicas

Como hemos mencionado, la afectación en la EF es multisistémica.

Se han descrito dos formas de presentación: forma completa y formas parciales. La aparición de una u otra tiene directa relación con los niveles de actividad de  $\alpha$ -Gal A: con actividad nula o casi nula ( $< 1\%$  en plasma) determinará la aparición del síndrome completo con prácticamente todas las manifestaciones, siendo de aparición precoz (en la infancia) y de pronóstico más grave.

Con actividad plasmática de entre el 1 y el 30% de  $\alpha$ -GalA, es probable que la enfermedad se manifieste en una de sus formas parciales, las denominadas variante renal y variante cardíaca, con debut clínico más tardío (después de los 20 a 30 años) y con muy escasa o nula manifestación en otros sistemas.

Se destaca además que hay una marcada variabilidad fenotípica, incluso en miembros de la misma familia afectada.

### A) FORMA CLÁSICA o COMPLETA

Los hombres con la forma clásica de la enfermedad tienen poca o nula actividad de la  $\alpha$ -GAL, lo cual resulta en manifestaciones sistémicas graves incluyendo aquéllas del sistema nervioso, renales, cardíacas y vasculares. Se hacen evidentes tempranamente, por lo general, en la segunda década de la vida y antes de existir primero tratamiento dialítico y posteriormente reemplazo enzimático; la expectativa de vida de estos pacientes era de 40 años. Las manifestaciones clínicas inician en la infancia o adolescencia y son, además de las cardiovasculares y renales que se describen en detalle más adelante:

Neurológicas

### Manifestaciones tempranas

- Acroparestesias: Dolor neuropático: fulgurante, ardor, quemazón, pinchazos, hormigueo, etc. bilaterales en manos y/o pies de intensidad moderada a crisis severas. Inicialmente con examen neuroológico normal. No responden a analgésicos comunes. Puede tener electromiograma (EMG) y conducciones nerviosas normales. Muy característico de estos pacientes son los períodos de exacerbación de las acroparestesias, las cuales han sido llamadas crisis de dolor de Fabry y que duran desde horas hasta días.

### • Disautonómicos

- Gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal cólico recurrente, náuseas, saciedad temprana, vómitos, constipación)
- Hipo o anhidrosis.
- Hipertermia (sin causa aparente)
- Intolerancia al frío y/o calor

### • Cefaleas

### Manifestaciones tardías

- Persistencia del dolor neuropático
- Nuevos síntomas disautonómicos: sincope, hipotensión postural
- Compromiso del sistema nervioso central
- Ataque cerebrovascular (Transitorio -AIT- y/o Instalados -ACV-)
- Manifestaciones cerebrovasculares silenciosas (lacunares, leucoaraiosis, etc).

### DERMATOLOGÍA

- Angioqueratoma corporal difuso (90% hemiglotas y 80% de heterocigotas). El término angioqueratoma fue descrito en 1898. A la fecha se cree más apropiado utilizar el término de Angioma o Angiectasia, ya que la presencia de hiperqueratosis no es frecuente en esta lesión.

- Telangiectasias en mucosas y piel

- Hipo y anhidrosis

## OFTALMOLOGÍA

- Cornea verticilada
- Tortuosidad vascular conjuntival y retinal.
- Catarata subcapsular
- Fenomenos oclusivos retinianos.

## OTORRINOLARINGOLOGÍA

- Hipoacusia progresiva o súbita (especialmente en frecuencias agudas)
- Acufenos.
- Mareos/vértigo

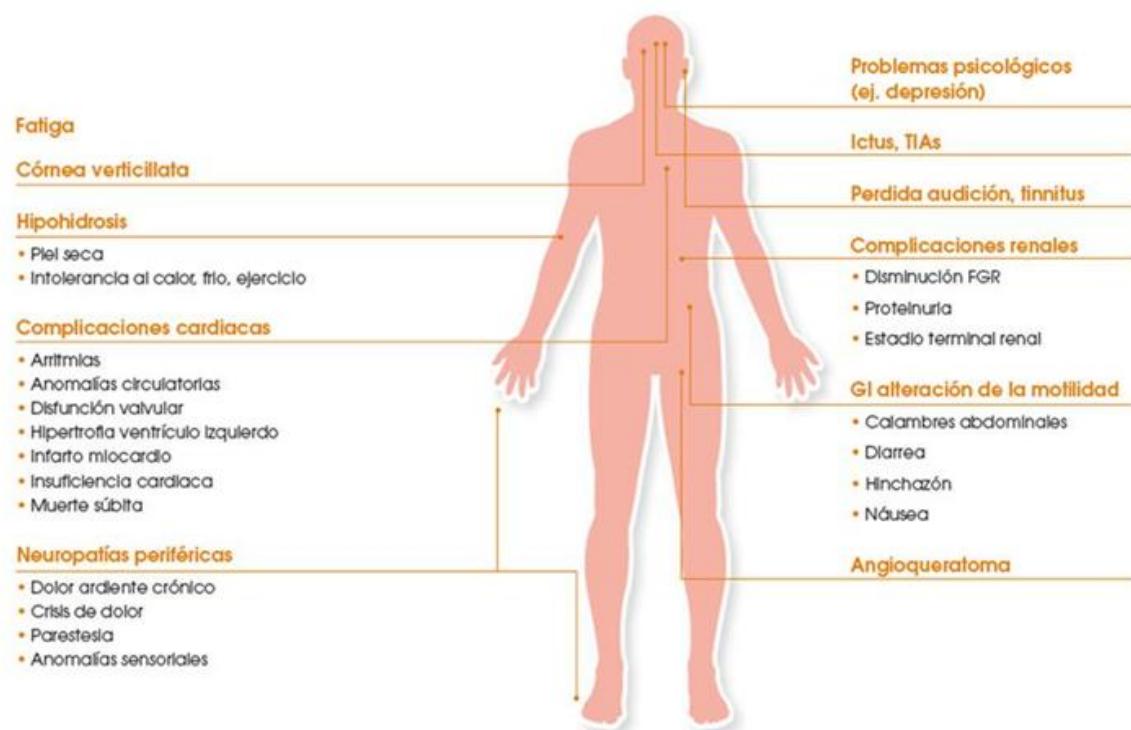


Fig 3: Síntomas en la Enfermedad de Fabry (extraido de Wikipedia)

	Forma clásica	Cardíaca	Renal
Edad de comienzo (años)	4-8	>40	>20
Afectación severa (edad)	>30	>60	>45
Angioqueratomas	Sí	-	-
Acroparestesias	Sí	-	Ocasional
Hipo o anhidrosis	Sí	-	Ocasional
Opacidad corneal/lenticono	Sí	-	-
Síntomas gastrointestinales	Sí	-	-
Corazón	HVI/CI	HVI	HVI
SNC	ACV/AIT	-	-
Riñon	Proteinuria /IRC	Proteinuria leve	Proteinuria-IRC
Actividad $\alpha$ Gal-A	< 1 %	1-30%	1-30%

Tabla 1 – Formas de presentación clínica de la Enfermedad de Fabry

## B) FORMAS INCOMPLETAS

### a- Variante renal

En ésta forma de presentación predominan las manifestaciones nefrológicas, y ocasionalmente puede acompañarse de acroparestesias e hipo o anhidrosis. Su edad de inicio suele ser precoz.

Las manifestaciones renales varían desde proteinuria en grados variables, disminución en la tasa de filtrado glomerular, hipertensión, o bien, enfermedad renal crónica con requerimientos dialíticos.

Esta manifestación es secundaria a la acumulación progresiva de GL-3 en todas las células renales, lo que origina glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial a largo plazo.

Por otro lado, se ha informado que hasta 10% de los pacientes con EF-A tienen lesiones glomerulares por otra causa.

### Manifestaciones renales

- Microalbuminuria persistente
- Proteinuria
- Disminución del filtrado glomerular
- Insuficiencia renal crónica

La enfermedad renal progresiva es responsable de gran parte de la morbimortalidad de ésta enfermedad, especialmente en hombres, en los cuales prácticamente nunca está ausente. En casi la mitad de los hombres a la edad de 35 se observa microalbuminuria. Otro signo inicial suele ser el hiperfiltrado glomerular (TFG 135ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Una vez que comienza la disfunción renal, la pérdida del filtrado glomerular es progresiva e irreversible, a una tasa estimada en 3 ml/min/1.73 al año, y de 12.2 ml/min al año. En las mujeres, la progresión a enfermedad renal crónica es menor. Una proteinuria de 1 gr/24 hs es un índice de rápida progresión, tanto en hombres como en mujeres.

Se ha utilizado un sistema de clasificación para incluir a los pacientes según el grado de afectación renal:

		FG
1	Daño renal* con función renal normal	> 90
2	Daño renal con leve disminución del FG	60-89
3	Daño renal con moderada disminución del FG	30-59
4	Severa disminución de la función renal	15-29
5	Insuficiencia renal	<15 o diálisis

Tabla 2: Grados de afectación renal

Para el estudio de la variante renal, se requieren estudios serológicos completos, además de estudios en orina: sedimento, microalbuminuria, ionograma en orina. Clearance de creatina.

Ecografía renal, biopsia renal en los pacientes que presentan microalbuminuria antes del inicio del tratamiento, realizando microscopía óptica y electrónica e inmunofluorescencia.

El tratamiento de reemplazo enzimático ha demostrado detener la progresión hacia la insuficiencia renal y la tasa de deterioro del filtrado glomerular.

Todos los pacientes con afectación nefrológica deben recibir IECA o antagonistas ARA II según tolerancia.

### b- Variante cardíaca

Por tratarse de una afectación sistémica, los pacientes con la forma completa de la enfermedad presentarán entre sus otras manifestaciones distintos tipos y grados de afección cardiovascular, que como vimos puede presentarse en forma precoz. Los varones homocigotos tienen afección más marcada que las mujeres heterocigotas, y es raro que la inactivación del cromosoma X en mujeres lleve a síntomas similares a los de los hombres.

En los pacientes con actividad residual de  $\alpha$  Gal A, puede presentarse la forma parcial conocida como "variante cardíaca", en donde la afectación cardiovascular es más

predominante que las manifestaciones sistémicas, pudiendo ser incluso la única. Estas manifestaciones suelen aparecer en forma tardía, alrededor de los 40 años.

Una de las alteraciones más marcadas es la *hipertrofia ventricular izquierda*, pudiendo frecuentemente simular la miocardiopatía hipertrófica. Las otras manifestaciones comunes son valvulopatías y arritmias.

La variante cardíaca de enfermedad de Fabry puede estar subdiagnosticada. Un estudio japonés que estudió 230 varones al azar con HVI, encontró en un 3 % de ellos niveles bajos de  $\alpha$ -GalA, ninguno de ellos con sintomatología extracardíaca de EF.

La HVI concentrada es un hallazgo frecuente, y la EF está incluida en los diagnósticos diferenciales de pacientes con HVI no explicada. En un estudio en adultos hombres con HVI, hasta un 3 % se demostró que la misma se debía a EF. Por lo tanto, **la enfermedad de Fabry debe ser fuertemente considerada en todo hombre alrededor de los 40 años, con hipertrofia concéntrica, con**

**o sin obstrucción al flujo del TSVI, especialmente si la HTA no está involucrada.** Otros diagnósticos diferenciales deben incluir cardiopatías infiltrativas (amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis), enfermedad de Gaucher o corazón de atleta. En algunos casos, la EF se manifiesta por hipertrofia septal asimétrica, similar a la cardiopatía hipertrófica.

En las biopsias de los pacientes con estas variantes se ha encontrado acumulación de la GL-3, en el miocardio, pero no en el endotelio vascular. A nivel valvular, el depósito de GL-3 se traduce en fibrosis, calcificación e insuficiencia valvular. Las lesiones más comunes son insuficiencia de leve a moderada en las válvulas aórtica, tricúspide y mitral.

Si bien la fracción de eyección del VI está habitualmente conservada, en etapas avanzadas puede aparecer disfunción sistólica, en parte debido a un proceso de fibrosis, que una vez establecido es irreversible. La afectación cardíaca, es por lo tanto una causa común de muerte en la EF.

**Tabla 3: Compromiso Cardiovascular en la Enfermedad de Fabry**

Hipertensión arterial

Hipertrofia ventricular izquierda

Valvulopatía (especialmente PVM e insuficiencia mitral)

Coronariopatía precoz

Angina

IAM

Trastornos de conducción

Arritmias

Insuficiencia cardíaca

Tabla 4: Síntomas cardiovasculares en la Enfermedad de Fabry

Síntoma	Mecanismo potencial
Disnea	Disfunción diastólica del VI Compromiso pulmonar Arritmias Disfunción sistólica del VI Insuficiencia valvular
Palpitaciones	Arritmias
Angor	Hipertrofia ventricular Riego coronario disminuido Obstrucción al TSVI
Síncope	Arritmias Bloqueo AV completo Obstrucción al TSVI

### Electrocardiograma

El ECG puede mostrar signos de HVI, depresión del segmento ST e inversiones de onda T en pacientes con la enfermedad ya establecida. La infiltración del tejido de conducción en etapas tempranas puede manifestarse tanto como intervalo PR corto, como grados variables de bloqueo AV en la evolución.

Pueden ocurrir distintos tipos de arritmias, desde supraventriculares benignas hasta ventriculares graves. De todas maneras, la muerte súbita cardíaca no es una manifestación habitual.

En comparación con los pacientes con cardiopatía hipertensiva o hipertrófica, u otras cardiopatías infiltrativas como la amiloidosis, en la enfermedad de Fabry, los intervalos PR y QTc suelen estar ligeramente acortados.

El diagnóstico de IAM en los pacientes que presentan dolor torácico es difícil, ya que pueden aparecer ondas Q en ausencia de necrosis miocárdica

### Ecocardiograma

La función sistólica del VI suele estar preservada, y la insuficiencia cardiaca en estos pacientes es de tipo diastólica. La insuficiencia cardiaca no suele ser la causa principal de muerte.

El ecocardiograma demuestra una clásica apariencia binaria del borde endocárdico en el

94 % de estos pacientes. Esto incluye una acentuación ecocardiográfica y aumento de la reflectividad del borde endocárdico; este hallazgo es más común en fases avanzadas de la enfermedad. El patrón binario responde a la compartimentación del depósito de glicoesfingolípidos en el miocardio.

El Doppler tisular puede brindar un diagnóstico preclínico en pacientes con EF incluso antes del desarrollo de HVI, demostrando disminución de la velocidad de contracción y relajación miocárdica, aunque este dato no distingue entre EF y otras cardiopatías restrictivas o infiltrativas.

También puede observarse engrosamiento de las valvas mitral y aórtica, prolapo valvular mitral y dilatación de la raíz aórtica.

El tiempo de relajación del VI suele ser mayor que en los pacientes con cardiopatía hipertrófica.

### Coronariografía.

A pesar que el angor está entre los síntomas más comunes en pacientes con EF, la angiografía coronaria suele ser normal, lo cual sugiere que la disfunción endotelial inducida por GSL 3 puede ocasionar vasoespasmo transitorio. En los pacientes con estenosis coronaria, probablemente ésta se deba a factores de riesgo preexistentes.

## Resonancia nuclear magnética

La RNM puede sospechar la presencia de la enfermedad a través del estudio del tiempo de

relajación T1. Puede realizarse con o sin contraste con gadolinio.



Fig. 4: Comparación entre ecocardiogramas de 2 pacientes con EF: (A,B) y cardiopatía hipertrófica (C). En los dos primeros se observa el aspecto binario del endocardio

## 8. Diagnóstico

### a) Determinación enzimática

Una vez que se tiene la sospecha de la enfermedad, se requieren estudios confirmatorios. El diagnóstico definitivo se basa en demostrar el déficit o ausencia de actividad de  $\alpha$  Gal A. En los pacientes con las formas completas de la enfermedad, generalmente encontraremos menos del 2 % de actividad normal de la enzima. Una actividad residual de 5-10% puede ser suficiente para prevenir acumulación significativa de GL3. Como ya hemos visto, pueden presentarse formas parciales con niveles de  $\alpha$  Gal A de hasta 30%.

Actualmente el diagnóstico enzimático puede realizarse mediante gotas de sangre en papel de filtro, que posibilita el envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y el screening poblacional.

De todas maneras, el resultado anormal del estudio obliga a confirmación diagnóstica por otros métodos.

En varones, la actividad disminuida de actividad enzimática confirma la enfermedad. En mujeres (heterocigotas), la actividad enzimática no es un indicador confiable, ya que puede encontrarse en valores normales, por lo que se debe recurrir a estudios moleculares.

### b) Marcadores bioquímicos.

Obteniendo muestras histológicas del órgano presumiblemente afectado, pueden observarse los depósitos de glicoesfingolípidos en forma de vacuolas consistentes en figuras con laminados concéntricos.

La dosificación de estos glicoesfingolípidos se considera un marcador biológico útil para seguir la progresión de la enfermedad o evaluar la respuesta al tratamiento, siempre que inicialmente presente valores elevados.

## 9. Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son:

- Esclerosis múltiple
- Artritis reumatoidea
- Fiebre reumática
- Enfermedad celiaca
- Intestino irritable
- Intolerancia a la lactosa
- Porfiria
- Espondilitis anquilosante
- Enfermedad de Raynaud
- Fibromialgia
- Nefroesclerosis hipertensiva
- Miocardiopatía hipertrófica familiar y/o idiopática
- Vasculitis cerebral
- Trastornos psiquiátricos

## 10. Tratamiento

Objetivos y tratamiento de soporte.

Dado que la enfermedad es multisistémica y de naturaleza progresiva, los objetivos del tratamiento serán estabilizar o disminuir la progresión en determinados órganos, más que revertir la disfunción, con el mayor énfasis en preservar la función del órgano.

Además de la terapia de reemplazo enzimático (TRE), que se discutirá a continuación, y que no siempre se acompaña de evidencia de eficacia en todos los órganos, puede ser necesaria terapia coadyuvante específica en cada sistema.

La carga total de enfermedad puede ser evaluada a través de dos instrumentos:

El Meinz Severity Score Index (MSSI) y el Fabry Disease Severity Score System (FDS3), éste ultimo incluye cinco puntos: Sistema nervioso periférico, renal, cardíaco, sistema nervioso central y bienestar general subjetivo. A mayor índice, mayor es la extensión y gravedad de la enfermedad. Estos scores son reevaluados periódicamente luego de iniciado el tratamiento sustitutivo.

A nivel **cardiovascular**, el objetivo general es detener la evolución a la insuficiencia cardíaca. En particular, en pacientes con hipertrofia, el objetivo es reducir el índice de masa del ventrículo izquierdo. Preservar la estructura y función normales, y en caso de presentar arritmias, retrasar o evitar la necesidad de implante de marcapasos y/o defibrilador.

No hay suficiente evidencia sobre el beneficio de las drogas de soporte a nivel cardiovascular. La disfunción endotelial puede ser prevenida con antiplaquetarios, bloqueadores del calcio e IECA. Estos últimos pueden tener además efecto sobre la postcarga.

A nivel **renal**, dado que la disfunción de éste órgano es responsable de gran parte de la morbimortalidad, la presencia de microalbuminuria o hiperfiltrado deberían ser

suficiente para plantear el inicio de la terapia de reemplazo.

Los objetivos dependerán del grado inicial de afectación de la función, la cual debe ser monitoreada cada 6 meses a través de la tasa de filtrado glomerular. Un objetivo razonable es lograr una pérdida no mayor a  $2\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  al año en hombres y  $1\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  en mujeres. La adición de IECA puede ayudar a éste objetivo, aunque no todos los pacientes lo toleran, en especial si no son hipertensos. En los niños, el objetivo será mantener estable la TFG.

En la esfera **neurológica**, el ACV o AIT son eventos frecuentes, alrededor del 9% en hombres y el 5 % en mujeres, con edad promedio de aparición de 40 y 50 años respectivamente. Todo paciente con antecedente de AIT o ACV debe recibir TRE. No hay evidencia que el tratamiento preventivo en aquellos que no lo han sufrido sea efectiva. Todos los pacientes deben ser considerados en riesgo de sufrirlo, por lo cual es apropiada la terapia coadyuvante con antiplaquetarios, estatinas y estricto control de la PA. Debe investigarse la presencia de marcadores protrombóticos asociados.

Los dolores neuropáticos (acroparestesias), uno de los síntomas más frecuentes, deben ser tratados, además de con TRE, con analgésicos y eventualmente anticomiciales.

La disfunción automómica, en especial los trastornos hídricos (hipo o anhidrosis) o hipersudoración, pueden ser evaluados con test de sudoración cuantitativos (QSART – Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test). Sirve para evaluar la respuesta al tratamiento de reemplazo.

La afectación gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, constipación, náuseas y vómitos son frecuentes y determinan en general adelgazamiento. Una forma de evaluar la respuesta al tratamiento, además de la mejoría sintomática, son las curvas de ganancia de peso.

## TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

El avance más importante en el último siglo en relación con esta enfermedad fue la introducción de la terapia de reemplazo enzimático (TRE). A partir del año 2001, se encuentran disponibles dos moléculas sintéticas: **agalsidasa alfa** y **agalsidasa beta**. Ambas enzimas son versiones de la  $\alpha$ -GAL humana y son producidas por ingeniería genética recombinante en diferentes líneas celulares. La agalsidasa beta contiene mayor número de residuos de manosa-6-fosfato que son requeridos para la introducción de la enzima exógena al interior de las células.

La dosis recomendada de agalsidasa alfa y agalsidasa beta es de 0.2 mg/kg y 1.0 mg/kg cada dos semanas, respectivamente.

En EEUU, sólo la agalsidasa beta se encuentra aprobada para el tratamiento, pero en otros países de Europa y en México se dispone de ambas enzimas. La evaluación de la eficacia de ambos regímenes terapéuticos es difícil, ya que existen pocos estudios clínicos aleatorizados y los que existen miden diferentes parámetros clínicos y/o bioquímicos. La naturaleza multisistémica de la enfermedad hace más difícil evaluar globalmente la respuesta. Además, su carácter progresivo hace que se mida como éxito el retraso en la progresión más que la regresión de las manifestaciones.

En un estudio clínico aleatorizado, se evaluó la agalsidasa beta vs. placebo y se demostró beneficio evidente a favor de la TRE, al retrasar ésta la progresión de la enfermedad a nivel renal, cardíaco y cerebrovascular. Además, la agalsidasa beta ha demostrado que aclara totalmente el plasma, riñón, piel y corazón de la GL-3. Por otro lado, se ha documentado que una dosis reducida de agalsidasa alfa de 0.2 mg/kg cada dos semanas reduce los niveles de GL-3, pero no de forma significativa. A nivel cardíaco la agalsidasa alfa mostró una reducción sostenida de la masa ventricular izquierda después de cinco años de tratamiento, y aumento de la fracción de acortamiento de la pared media después de tres años de tratamiento.

En cuanto a la seguridad de la TRE, el evento adverso comúnmente informado fueron reacciones alérgicas leves al momento de la infusión. Se tiene bien documentada la inmunogenicidad a las proteínas de la TRE; sin embargo, no se cuenta con datos exactos de la incidencia de la formación de anticuerpos en respuesta a su administración. La discordancia en cuanto a la incidencia de presentación de anticuerpos podría estar relacionada a la variabilidad que existe en cuanto a los métodos de detección de los mismos en los diferentes estudios. Se considera que el desarrollo de estos anticuerpos está estrechamente relacionada con la presencia de actividad residual de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A. Se ha documentado que existe actividad cruzada completa de los anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa y beta.

Sólo un estudio abierto con agalsidasa alfa estudió pacientes femeninas y cuatro pacientes pediátricos. Existe una gran heterogeneidad entre los estudios, tanto en número de pacientes como en tiempo de seguimiento y eventos a evaluar, lo cual dificulta la comparación en cuanto a efectividad de ambas terapias. Sin embargo, posterior a un estudio minucioso de la evidencia, se concluyó que en los pacientes masculinos adultos la agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg aplicada cada dos semanas normaliza de forma completa los niveles de GL-3 en plasma, piel, riñón y corazón, y que la agalsidasa alfa sólo lo hace de forma parcial en los mismos tejidos. Con la evidencia existente hasta el momento, en esta población, favorece fuertemente a la TRE a base de agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg aplicada cada dos semanas.

En poblaciones especiales (pacientes femeninas y pediátricos) la evidencia no es contundente, ya que el poder estadístico de los estudios es pobre por el bajo número de pacientes.

## ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento de reemplazo?

Según el Grupo Argentino para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry (GADITEF), el tratamiento debe iniciarse, independientemente de la edad y el sexo del paciente cuando el paciente presente al menos 1 Criterio mayor o 2 Criterios menores

### • Criterios mayores

- Compromiso cardiaco: miocardiopatía hipertrófica y/o arritmias y/o cardiopatía isquémica
- Compromiso renal: microalbuminuria y/o proteinuria y/o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica >1,5 mg/dl)
- Compromiso neurológico: Accidente cerebrovascular y/o isquemias cerebrales objetivadas por resonancia magnética y/o dolor neuropático severo recurrente (escala analógica visual > 6 puntos)

### • Criterios Menores

- Hombres en edad adulta (> 16 años)
- Dolor neuropático leve o moderado (no requiere tratamiento farmacológico)
- Dolor neuropático severo con buena respuesta al tratamiento farmacológico.
- Hipohidrosis y/o trastornos de la termorregulación
- Hipoacusia y/o vertigo
- Angioqueratomas
- Trastornos gastrointestinales: diarrea y dolores abdominales típicos
- Fenómenos oclusivos retinianos
- Retraso en la velocidad crecimiento pondoestatural
- Doppler transcraneano anormal (disminución de las velocidades de flujo y/o ausencia de la vasoreactividad cerebral)
- Test de cuantificación sensitivo (QST) anormal
- Resonancia magnética de cerebro sin isquemias en secuencias habituales, con Coeficiente de difusión aparente (ADC map) alterado
- Strain Rate anormal
- Electrocardiograma anormal

Todos los criterios anteriores deben evaluarse en el contexto de cada paciente NO existiendo otra causa que los explique

## Terapias de Reemplazo Enzimático disponibles:

Agalsidasa Alfa (ReplagalR) (Shire Pharmaceuticals Group Plc)

- Dosis 0,2 mg/Kg de peso
- Vía Intravenosa
- Velocidad de administración 40 minutos
- Intervalo Cada 2 semanas

Agalsidasa Beta (FabrazymeR) (Genzyme Corp., Cambridge, Massachusetts)

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

## 11. Resumen

- La enfermedad de Fabry-Anderson es una enfermedad de depósito lisosomal hereditaria, producida por el déficit de la enzima  $\alpha$ -GAL que origina la acumulación progresiva de la GL-3 en diversas líneas celulares, principalmente miocitos cardíacos, células endoteliales, podocitos, pericitos y células corneales.
- Tiene una herencia ligada al cromosoma X, por lo cual la mayoría de los pacientes afectados son varones, aunque existen mujeres que padecen la enfermedad con igual gravedad.
- Existen variedades en la expresión clínica de acuerdo con la actividad residual de la enzima  $\alpha$ -GAL. Los pacientes con la forma clásica tienen poco o nulo porcentaje de actividad enzimática, lo cual condiciona una afección más grave y con inicio temprano. Por otro lado, los pacientes con mayor actividad enzimática pueden manifestarse con enfermedad solamente a nivel renal o cardíaco.

- Debido a esta diversidad de formas de presentación, no se conoce con precisión la epidemiología de esta enfermedad.
- Actualmente, se encuentran disponibles la agalsidasa alfa y agalsidasa beta como TRE. En una revisión sistemática publicada recientemente se concluyó que la evidencia existente favorece claramente a la TRE a base de agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg aplicada cada dos semanas.

## REFERENCIAS

- 1) Vega-Vega O, et al. Enfermedad de Fabry-Anderson. Estado actual del conocimiento. Rev Invest Clin 2011; 63 (3): 314-321
- 2) Bredy Pierre-Louis, MD, Anil Kumar, MD, and William H. Frishman, MD. Fabry Disease. Cardiac Manifestations and Therapeutic Options (Cardiology in Review 2009;17: 31–35)
- 3) Daniel M. Sado. Identification and Assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast Myocardial T1 Mapping (Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:392-398)
- 4) Atul Mehta, MD. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease Genet Med 2010;12(11):713–720.
- 5) Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Grupo argentino de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de fabry (GADYTF) [www.intramed.net](http://www.intramed.net)
- 6) Sitio web de la fundación Genzyme [www.genzyme.com.ar](http://www.genzyme.com.ar), [www.fundacionenzyme.es](http://www.fundacionenzyme.es)