

REVISIÓN**ENFERMEDAD DE FABRY: LA IMPORTANCIA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE): TRATAR RÁPIDA Y EFICAZMENTE****FABRY DISEASE: THE IMPORTANCE OF THE, ENZYME REPLACEMENT THERAPY (TRE): TREATING QUICKLY AND EFFICIENTLY**

Juan Politei¹, Andrea B. Schenone¹, Norberto Antongiovanni², Ana Cusumano², Gustavo Cabrera³, Marina Szlago¹

1. Laboratorio Neuroquímica Dr. Chamoles (FESEN), Buenos Aires

2. Instituto de Nefrología, Pergamino, Buenos Aires

3. Centro Médico Del Viso, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014 34 (2) Pág. 82 - 86

RESUMEN

La enfermedad de Fabry es un trastorno lisosomal por ausencia o deficiencia de la enzima Alfa galactosidasa A que genera un acúmulo patológico de glicoesfingolípidos principalmente en células endoteliales, musculares lisas de vasos sanguíneos y podocitos entre otras. La terapia de reemplazo enzimático es la única chance de tratamiento específico a la fecha. El creciente conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos ha llevado a cambiar el manejo de la enfermedad y por sobre todo el momento de inicio del tratamiento. Actualmente el inicio en edades más tempranas parece ser una forma de evitar y en algunos casos revertir algunos de los signos y síntomas de la enfermedad de Fabry.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Fabry; terapia reemplazo enzimático; Agalsidasa Beta; podocito; lisosoma; dolor neuropático

ABSTRACT

Fabry Disease is a lysosomal disorder due to the absence or deficiency of the Alpha galactosidase A enzyme that causes a pathological accumulation of glycosphingolipids mainly in the

endothelial cells, vascular smooth muscle cells and podocytes among others. Enzyme replacement therapy is the only option for a specific treatment at present. Increasing knowledge of the physiopathological mechanisms has changed the management of the disease and above all, when treatment should begin. At present, beginning treatment at an early age seems to be a way of preventing and in some cases reverting some of the signs and symptoms of Fabry disease.

KEYWORDS: Fabry disease; enzyme replacement therapy; Agalsidase Beta; podocyte; lysosome; neuropathic pain

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, secundaria al déficit total o parcial de la enzima alfa-galactosidasa A (α -Gal A), que conlleva un almacenamiento de globotriaosilceramida (Gl_3), entre otros glicoesfingolípidos (1). Si bien se la considera una enfermedad poco frecuente, es la segunda enfermedad de depósito lisosomal, después de la enfermedad de Gaucher. Reportes internacionales informan una

incidencia de 1/40.000 hombres aunque publicaciones recientes informan 1/3100 en el caso de variantes de inicio tardío (2). Existe una alta penetrancia en varones hemicigotas, aunque con amplias variaciones intra e interfamiliares en la expresión fenotípica del defecto enzimático. Las mujeres (mal llamadas portadoras previamente) pueden presentar desde formas oligosintomáticas hasta formas severas similares a los hombres (3).

La variante clásica de la enfermedad presenta durante la niñez dolor neuropático en manos y pies, dolores cólicos abdominales asociados a diarrea, náuseas, malabsorción intestinal y saciedad postprandial inmediata. La falta de sudoración (hipo/anhidrosis) se asocia a intolerancia al frío y al calor. Los depósitos de GI_3 en córnea conforman la córnea verticilada. Por último se puede objetivar hipoacusia neurosensorial dentro de las primeras 2 décadas de vida. Durante la adolescencia se suman lesiones cutáneas características llamadas angioqueratomas, que se localizan habitualmente a nivel periumbilical, genital y raíces de muslos. Llegada la vida adulta se presentan las complicaciones que llevan indefectiblemente a una muerte prematura: insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares a repetición (4).

El diagnóstico definitivo de EF se basa en la demostración de la deficiencia o ausencia en la actividad de alfa-galactosidasa A en plasma, leucocitos o fibroblastos cultivados (5). Actualmente se cuenta con el diagnóstico enzimático en gotas de sangre en papel de filtro (6). Esta nueva metodología posibilita el envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y el tamizaje poblacional. No obstante, ante un resultado anormal en gotas de sangre se debe recurrir a la confirmación diagnóstica por métodos clásicos. En varones (hemicigotas), la actividad disminuida de alfa-galactosidasa A confirma definitivamente la enfermedad. En mujeres heterocigotas, la actividad enzimática no es un indicador confiable, ya que puede encontrarse dentro de valores normales hasta en el 40% de los casos, por lo que se debe recurrir al estudio genético (5).

Hasta la fecha, se han completado dos ensayos doble ciego, prospectivos y aleatorizados con terapia de reemplazo enzimático (TRE) en

la EF. Como resultado, existen dos preparaciones disponibles: agalsidasa alfa (Replagal®, Shire Inc.) y agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corp.) (7,8). Ambas han sido aprobadas en Europa desde el año 2001, y solamente la agalsidasa beta ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su comercialización en Estados Unidos en el año 2003.

Las crecientes publicaciones relacionadas a la evaluación de los resultados de la TRE han llevado a modificar el momento de iniciar el tratamiento, teniendo esto por propósito, el evitar –no solo retrasar– el compromiso de órganos nobles: corazón, cerebro y riñón.

En el año 2003 un primer reporte de expertos sugirió que el inicio de la TRE debía ser ante la presencia de síntomas o signos relacionados a la EF (9). En este mismo reporte se concluyó que aún no existían estudios que demostraban beneficio con el uso de TRE en pacientes en edad pediátrica, y no se utilizaron criterios prioritarios para definir el momento del inicio del tratamiento. El mismo grupo publicó un consenso en 2006 donde se utilizaron criterios y se dividieron a los pacientes en 3 grupos: adultos (>16 años), mujeres y niños (**Tabla 1**) (10).

Tabla 1

Criterios utilizados para iniciar TRE, según consenso del 2006.

Población de pacientes	Inicio de la TRE
Hombres adultos (>16 años)	Al momento del diagnóstico
Mujeres (todas las edades)	Síntomas significativos/ progresión del compromiso orgánico
Niños	Síntomas significativos/ asintomático considerar iniciar entre los 10-13 años

Este consenso generó muchas críticas, ya que el porqué del inicio de la TRE a la edad de 16 años no estaba fundamentado y la lista de “síntomas significativos” describía síntomas

tempranos y tardíos conjuntamente, como son: dolor neuropático sin respuesta al tratamiento convencional, proteinuria persistente (> 300 mg/d), índice de filtrado glomerular (IFG) < 80 mL/min/1,73 m², compromiso cardíaco significativo, accidente cerebro vascular (ACV) o compromiso isquémico vascular en resonancia magnética cerebral, compromiso gastrointestinal, compromiso respiratorio y regulación anormal de la tensión arterial al ejercicio.

La ausencia actual de biomarcadores específicos es otra limitante para definir el momento ideal de inicio de TRE.

Nuevas publicaciones han puesto de manifiesto el escaso beneficio de la TRE al ser ésta iniciada en etapas tardías de la enfermedad. Rombach et al, recientemente reportan que la TRE no previene la progresión de la enfermedad a nivel renal, cardíaco y cerebrovascular, solo demostró retrasar la aparición de complicaciones con el uso prolongado (11). Del análisis de la población reclutada se describe que la edad media al inicio del tratamiento fue de 40.2 años para los hombres y 47.2 años para las mujeres.

Otro reporte reciente comparó el desarrollo de complicaciones severas luego de 6 años de TRE en un grupo de 40 pacientes (9 mujeres), con una media de edad al inicio del tratamiento de 40 ± 9 años y un grupo control no tratado con las mismas características (12). El resultado no mostró diferencias significativas en el desarrollo de eventos severos y muerte en ambos grupos.

Previamente se había reportado que ante la presencia de compromiso renal (proteinuria > 1 gr/día, 50% de esclerosis glomerular en biopsia renal, creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl y filtrado glomerular < 55 ml/min) la eficacia de la TRE era inferior a la obtenida en pacientes con compromiso leve o que habían iniciado el tratamiento en etapas más tempranas (13). Por otro lado, el uso de agalsidasa Beta ha demostrado disminuir el riesgo relativo de sufrir complicaciones severas en pacientes con daño avanzado renal, cardíaco y cerebrovascular en comparación con aquellos que recibieron placebo durante un período de 35 meses (14).

A la fecha se han publicado guías de manejo en EF en distintos países, siendo que todos uti-

lizan criterios para el inicio de la TRE. Muchas guías dividen los criterios en mayores y menores, requiriendo al menos 1 de los primeros o 2 de los segundos para justificar el comienzo del tratamiento (15-17).

Si bien en la mayoría el dolor neuropático característico de la EF ha sido descrito como un criterio mayor, es decir que su sola presencia debiera ser suficiente para indicar la TRE, en la práctica no suele ser así.

Más aún, algunos autores han sugerido que si el dolor neuropático es controlable con tratamientos específicos, como el uso de carbamacepina, fenitoína, pregabalina o gabapentina, podría retrasarse el inicio de la TRE, llevando esto a decidir el tratamiento en forma tardía según nuestra apreciación.

La publicación en el año 2011 de un consenso por parte del grupo Español de referentes en la EF, generó expectativas sobre el momento de inicio de la TRE en niños (18). Estos autores plantean que, la sola presencia de dolor neuropático que altere la calidad de vida de los pacientes justifica el inicio de la TRE, y siendo que “el dolor es habitualmente la primera manifestación de la enfermedad, el tratamiento iniciado en esta etapa tiene también como objetivo evitar la progresión de la enfermedad”. Finalmente el consenso concluye “En adultos y niños, independientemente del sexo, el TRE ha de iniciarse tan pronto como aparezcan los primeros síntomas y signos. Solo en el caso de varones presintomáticos se debe considerar el inicio del TRE a partir de los 7 años”.

Mucho se ha discutido sobre iniciar TRE en niños que aún no han presentado síntomas o signos clínicos, debido a que no hay evidencia que demuestre que un inicio tan temprano podría prevenir la aparición de las futuras complicaciones.

Una posibilidad para justificar el inicio del tratamiento en niños presintomáticos o asintomáticos, es la demostración de compromiso orgánico por medio de biopsias tisulares, donde la presencia de depósito de Gl₃ o signos de daño (fibrosis, esclerosis, etc) pudieran generar una evidencia inequívoca de progresión a manifestaciones típicas.

Actualmente se ha demostrado en varios reportes que el depósito de Gl₃ está presente des-

de el nacimiento, como lo ha puesto en evidencia el hallazgo del sustrato en el cordón umbilical de los pacientes al momento del nacimiento (19).

Un hallazgo importante al respecto fue la comunicación de varias biopsias renales en niños (<18 años) donde aún sin signos clínicos ni alteraciones de la funcionalidad renal en el laboratorio, ya se evidenciaba depósito severo de Gl_3 a nivel podocitario, borramiento de los pedicelos, compromiso de células endoteliales glomerulares, mesangiales y epiteliales tubulares distales (20, 21). Es decir, aún en ausencia de albuminuria y de pérdida del filtrado glomerular, la presencia de daño a nivel glomerular anticipa la presencia próxima de proteinuria, ya que la alteración de los pedicelos de los podocitos es el primer paso para el desarrollo de esta complicación. Este mismo reporte demostró que el depósito de Gl_3 a nivel podocitario aumenta en relación directa con la edad de los pacientes, no siendo esto evidente a nivel endotelial y mesangial.

Del análisis particular de los casos descriptos, es muy importante destacar que todos los pacientes presentaban acroparestesias (dolor neuropático), excepto 2 de ellos. Estos dos pacientes tenían 4 y 7 años al momento de la biopsia, lo que podría explicar que el dolor neuropático no se habría manifestado por la temprana edad de los pacientes, dejando la posibilidad que la vasa nervorum podría estar siendo afectada por el depósito del sustrato y el dolor sería una manifestación próxima.

Posiblemente el compromiso isquémico de las vasa nervorum en las fibras de pequeño calibre (fibras A delta y C) sea el mecanismo primario que explique la presencia de dolor neuropático, sumado al acúmulo de Gl_3 a nivel de los ganglios de las raíces dorsales (22).

El diámetro de las vasa nervorum varía desde 1 mm a 10 micrómetros, lo cual explica que sean las primeras arterias en perder el flujo sanguíneo y el dolor neuropático resultante de la isquemia, uno de los primeros síntomas en la EF (23).

Lamentablemente no disponemos de técnicas indirectas que puedan confirmar la oclusión de estos vasos, siendo la biopsia de nervio la única manera de confirmar esta complicación. La biopsia de nervio no está indicada en la EF, ya que el diagnóstico de neuropatía se realiza en base a

tests neurofisiológicos como el de cuantificación sensitiva o en la biopsia de piel con cuantificación de terminales libres.

De esto podría concluirse que la presencia de dolor neuropático en niños podría estar demostrando en forma indirecta la posibilidad de daño estructural renal, sin ser esto una asociación directa desde la fisiopatología. Esto debe confirmarse con el estudio de próximas biopsias renales en la edad pediátrica.

CONCLUSIÓN

El dolor neuropático ha sido reportado desde los 7 años en los niños y 9 años en niñas con EF en el registro Fabry internacional, aunque otros reportes de casos y series con menor número de pacientes lo describen desde los 4 años. Si bien es un síntoma que reduce la calidad de vida de los pacientes y se ha sugerido iniciar la TRE ante su sola presencia, no siempre los pediatras cumplen con esta sugerencia. La presencia de compromiso podocitario en la biopsia renal ha sido siempre un criterio mayor indiscutido para el inicio de la TRE, ya que la progresión de este hallazgo genera indefectiblemente proteinuria, la cual es per sé, un factor de mal pronóstico en todas las nefropatías. La presencia de inclusiones podocitarias en niños, previo al desarrollo de compromiso renal clínico o alteraciones en los parámetros de laboratorio, hacen necesario el inicio temprano de TRE para evitar progresar a estadios de daño renal mayores donde el beneficio del tratamiento es menor. Dado que la biopsia renal en niños no es un procedimiento de rutina y a que en todos los pacientes con compromiso podocitario el dolor neuropático estaba presente luego de los 7 años de edad, debería ser este último síntoma el criterio de mayor relevancia para un inicio precoz de la TRE.

BIBLIOGRAFÍA

1- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic bases of inherited disease. 8 ed. New York : MacGraw-Hill, 2001, p 3733-74.

2- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 2006; 79: 31-40.

- 3- Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112-28.
- 4- Ramaswami U, Whybra C, Parini R et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95: 86-92.
- 5- Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 509-14.
- 6- Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 195-6.
- 7- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
- 8- 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.
- 9- Desnick RJ, Brady R, Barranger J 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.
- 10- Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539-48.
- 11- Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG et al. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 25: 47.
- 12- Weidemann F, Niemann M, Störk S et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013; 274: 331-41.
- 13- Germain DP, Waldek S, Banikazemi M et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1547-57.
- 14- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77-86.
- 15- Grupo Mexicano de Especialidades en Enfermedad de Fabry. Diagnosis, assessment, and treatment guideline for Fabry disease. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47: 505-14.
- 16- Lidove O, Bekri S, Goizet C et al. Fabry disease: proposed guidelines from a French expert group for its diagnosis, treatment and follow-up. *Presse Med* 2007; 36: 1084-97.
- 17- Amartino H, Politei J, Cabrera G et al. Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADYTEF). *Rev nefrol dial transpl* 2007; 27 (4).
- 18- García de Lorenzo A; en nombre del grupo de enfermedad de FABRY-GETER. Consensus for the study and treatment of Fabry disease. GETER Foundation. *Med Clin (Barc)* 2011; 137: 178-83.
- 19- Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol* 2012; 43: 610-4.
- 20- Najafian B, Svarstad E, Bostad L et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011; 79: 663-70.
- 21- Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 767-76.
- 22- Burlina AP, Sims KB, Politei JM et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011; 11: 61.
- 23- Reina MA, López A, Villanueva MC, de Andrés JA, León GI. Morphology of peripheral nerves, their sheaths, and their vascularization. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2000; 47: 464-75.

Recibido en su forma original: 31 de enero de 2014

En su forma corregida: 17 de febrero de 2014

Aceptación final: 3 de marzo de 2014

Juan Politei

Laboratorio Neuroquímica Dr. Chamoles (FESEN),

Buenos Aires

e-mail: jpolitei@hotmail.com