

## ARTÍCULO ORIGINAL

# RECOMENDACIONES PARA EL INICIO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY CLÁSICA EN LATINOAMÉRICA

## *GUIDELINES TO START ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN CLASSIC FABRY DISEASE PATIENTS IN LATIN AMERICA*

Juan Politei<sup>(1)</sup>, Hugo Abensur<sup>(2)</sup>, Norberto Antongiovanni<sup>(3)</sup>, Diego Bar<sup>(4)</sup>, Luis Barros<sup>(5)</sup>, Joseph Brooks<sup>(6)</sup>, Gustavo Cabrera<sup>(7)</sup>, Kenneth Carazo<sup>(8)</sup>, Alberto Ciceran<sup>(9)</sup>, Wilfredo Cortés<sup>(10)</sup>, Sonia De Maio<sup>(11)</sup>, Juan Díaz Salvia<sup>(12)</sup>, Karen Dublán García<sup>(13)</sup>, Consuelo Durand<sup>(1)</sup>, Víctor Espín<sup>(14)</sup>, Alejandro Fainboim<sup>(15)</sup>, Adrián Fernández<sup>(16)</sup>, Sergio Figueroa<sup>(17)</sup>, Macarena Franco<sup>(18)</sup>, Griselda Gómez<sup>(19)</sup>, Michel Gurdet<sup>(20)</sup>, Ricardo Heguilén<sup>(21)</sup>, Javier Ibarra<sup>(22)</sup>, Sebastián Jaurretche<sup>(23)</sup>, Georgina Loyola Rodríguez<sup>(24)</sup>, Paula Luna<sup>(25)</sup>, Ana Martins<sup>(26)</sup>, Fernando Molt<sup>(27)</sup>, Sandra Moraga Nuñez<sup>(28)</sup>, Giselle Myer<sup>(29)</sup>, Juana Navarrete<sup>(30)</sup>, Juan Pérez García<sup>(31)</sup>, Luis Pineda Galindo<sup>(32)</sup>, Carla Postigo<sup>(33)</sup>, Juan Prieto<sup>(34)</sup>, Diego Ripeau<sup>(35)</sup>, Gabriela Salas Perez<sup>(36)</sup>, Azucena Sánchez<sup>(37)</sup>, Hargoon Santami<sup>(38)</sup>, Andrea Schenone<sup>(39)</sup>, Graciela Se-rebrinsky<sup>(40)</sup>, Fátima Sierra<sup>(41)</sup>, José Sobral<sup>(42)</sup>, Lura Titievsky<sup>(43)</sup>, Hernán Trimarchi<sup>(44)</sup>, Guillermo Valadez<sup>(17)</sup>, Carmen Varas Mundaca<sup>(45)</sup>, Víctor Velazcor<sup>(46)</sup>, Valeria Veloso<sup>(47)</sup>, Jacobo Villalobos Jacobo<sup>(48)</sup>

- 1) Sección Neurología, Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas, Buenos Aires, Argentina
- 2) Servicio de Nefrología, Hospital de Clínicas de São Paulo, Brasil
- 3) Centro de Infusión y Estudio de Enfermedades Lisosomales, Instituto de Nefrología Pergamino, Buenos Aires, Argentina,
- 4) Servicio de Oftalmología, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina
- 5) Unidad Renal, Nefroservicios, Barranquilla, Colombia
- 6) Servicio de Neurología, Universidade Metropolitana de Santos, São Paulo, Brasil
- 7) Servicio de Cardiología, Centro Cardiológico Bolívar, Buenos Aires, Argentina,
- 8) Servicio de Neurología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica
- 9) Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina
- 10) Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú
- 11) Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina
- 12) Servicio de Nefrología, GREMCA, Montevideo, Uruguay
- 13) Servicio de Nefrología, Hospital General de Zona No.1, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México
- 14) Servicio de Genética, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador
- 15) Servicio de Pediatría, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina
- 16) Servicio de Cardiología, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina
- 17) Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México
- 18) Servicio de Pediatría, Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile
- 19) Servicio de Cardiología, Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile
- 20) Servicio de Nefrología, Hospital Provincial del Huasco, Vallenar, Chile,
- 21) Servicio de Nefrología, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina
- 22) Servicio de Nefrología, Hospital General de Zona No. 49, Instituto Mexicano del Seguro Social, Los Mochis, México
- 23) Servicio de Nefrología, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Santa Fé, Argentina
- 24) Servicio de Patología, Hospital General de San Andrés Cholula, Puebla, México
- 25) Servicio de Dermatología, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

- 26) Servicio de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
- 27) Servicio de Neurología, Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile
- 28) Servicio de Pediatría, Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile
- 29) Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile
- 30) Servicio de Genética, Hospital Central Sur de Alta Especialidad Petróleos Mexicanos, México D.F., México
- 31) Servicio de Neurología, Hospital Christus Muguerza, Puebla, México
- 32) Departamento de Medicina Interna, Centro Médico Nacional La Raza, México D.F., México
- 33) Servicio de Nefrología, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú
- 34) Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
- 35) Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina
- 36) Servicio de Nefrología, Hospital Regional ISSSTE, Puebla, México
- 37) Servicio de Genética, Hospital Regional ISSSTE, Puebla, México
- 38) Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Iquique Dr. Ernesto Torres Galdames, Iquique, Chile
- 39) Servicio de Bioquímica, Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas, Buenos Aires, Argentina
- 40) Servicio de Genética. LABGEN, Buenos Aires, Argentina
- 41) Servicio de Genética, Hospital de la Mujer, Puebla, México
- 42) Instituto do Coração, Hospital Anchieta, Brasília, Brasil
- 43) Instituto de Cardiología de Corrientes, Corrientes, Argentina
- 44) Servicio de Nefrología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina
- 45) Servicio de Dermatología, Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile
- 46) Servicio de Cardiología, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia
- 47) Servicio de Nefrología, Universidade Federal de Goiás, Goiania, Brasil
- 48) Escuela de Medicina Luis Razetti, Departamento de Fisiología, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (1): 21-8

## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad de Fabry es una entidad rara hereditaria ligada al cromosoma X, debida a la deficiencia o ausencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A. **Objetivo:** Presentar la primera recomendación para el inicio oportuno de la terapia de reemplazo enzimático en la variante clásica de la enfermedad, en base al conocimiento y experiencia en el manejo de estos pacientes por un grupo de profesionales expertos en el tema pertenecientes a diez países de Latinoamérica: Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Chile, Ecuador, México, Perú, Uruguay y Venezuela. **Material y métodos:** El coordinador del proyecto diseñó un documento fuente, basado en los criterios de inicio del tratamiento establecidos en las distintas guías internacionales publicadas a la fecha. Posteriormente, se distribuyó la encuesta a todos los participantes para su evaluación. **Resultados:** Cincuenta expertos respondie-

ron la encuesta online, siendo los criterios divididos en 5 secciones por especialidad, logrando un consenso entre todos ellos. **Discusión:** Debido a la creciente evidencia sobre la mejor respuesta y pronóstico asociada a un inicio de tratamiento precoz, se definieron los criterios que pueden llevar a una temprana indicación del tratamiento. **Conclusión:** Entendemos que uno de los méritos de esta recomendación fue la inclusión de expertos pertenecientes a 10 países latinoamericanos. Sin embargo, como toda recomendación en una enfermedad multisistémica en plena descripción de nuevos mecanismos fisiopatológicos y complicaciones asociadas quedan manifestaciones no incluidas dentro de los criterios, lo que obliga a la constante necesidad de revisar estas recomendaciones, para poder incluir los cambios a medida que vayan ocurriendo en próximos reportes.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Fabry; terapia de reemplazo enzimático; consensos; tratamiento

## ABSTRACT

**Introduction:** Fabry disease is a rare inherited X-linked disorder resulting from the absence or deficient activity of the  $\alpha$ -galactosidase A enzyme. **Objective:** To provide the first guideline on the best time to start enzyme replacement therapy to treat classic Fabry disease, based on the knowledge and experience of experts from ten Latin American countries: Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, Chile, Ecuador, Mexico, Peru, Uruguay and Venezuela. **Methods:** The project coordinator designed a survey based on the criteria for starting the treatment which are established in different international guidelines published to date. This document was later sent to all the participants for its evaluation. **Results:** Fifty experts responded to the survey, whose criteria was divided into 5 sections according to specialty, and they arrived at a consensus. **Discussion:** The criteria for an early treatment were defined given the growing evidence of a better response and prognosis associated with it. **Conclusion:** We believe that the importance of this guideline relies on the participation of experts from ten Latin American countries. However, as it deals with a systemic disease whose pathophysiological mechanisms and complications are still being described, some manifestations have not been included in the criteria, making it necessary to revise this guideline in order to report any changes that may arise in the future.

**KEYWORDS:** Fabry disease; enzyme replacement therapy; consensus; therapy

## INTRODUCCIÓN

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 ( $\alpha$ -Gal A), que resulta en un acúmulo patológico de globotriaosilceramida ( $Gl_3$ ) y globotriaosilesfingosina (Lyso- $Gl_3$ ), entre otros glicosfingolípidos<sup>1</sup>. Trabajos internacionales informan una incidencia de 1/40.000 varones, aunque publicaciones recientes indican 1/3100 en el caso de variantes de inicio tardío<sup>2</sup>. Existe una alta penetrancia en

varones hemicigotos, aunque con amplias variaciones intra e interfamiliares en la expresión fenotípica del defecto enzimático. Las mujeres, previamente descritas como portadoras, pueden presentar desde formas oligosintomáticas hasta formas severas similares a los hombres<sup>1</sup>.

La variante clásica de la enfermedad presenta durante la niñez dolor neuropático en manos y pies, dolores cólicos abdominales asociados a diarrea, náuseas, vómitos y saciedad postprandial inmediata. La falta de sudoración (hipoanhidrosis) se asocia a intolerancia al frío y al calor. Los depósitos de  $Gl_3$  en córnea conforman la córnea verticilada. Por último se puede objetivar hipoacusia neurosensorial dentro de las primeras dos décadas de vida<sup>1</sup>. Durante la adolescencia, y aún en la primera década, 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, compromiso cardíaco (arritmias e hipertrofia ventricular izquierda), y accidentes cerebrovasculares a repetición<sup>3</sup>.

La forma no clásica, o de inicio del adulto, se caracteriza por un inicio más tardío en su presentación, aún en presencia de actividad enzimática reducida y mutaciones en el gen de la  $\alpha$ -Gal A, con valor patológico en test predictivos y de sobre-expresión in vitro. Por otro lado estos pacientes no expresan el compromiso multiorgánico característico de la EF clásica (no suelen presentar angioqueratomas, dolor neuropático ni córnea verticilada en su mayoría), siendo sus manifestaciones habitualmente restringidas a la falla cardíaca o renal. Otra característica de esta variante es la presencia de niveles normales o levemente elevados de Lyso- $Gl_3$  en sangre y orina<sup>4</sup>.

El diagnóstico definitivo de EF se basa en la demostración de la deficiencia o ausencia en la actividad de  $\alpha$ -Gal A en plasma, leucocitos o fibroblastos cultivados. Actualmente se cuenta con el diagnóstico enzimático en gotas de sangre en papel de filtro. 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 hemicigotos, la actividad disminuida de  $\alpha$ -Gal A confirma definitivamente la enfermedad. Aun

siendo esto una realidad en las variantes fenotípicas clásicas, a la fecha se sugiere realizar estudio genético en busca de mutaciones, ya que los test predictivos y de sobre-expresión *in vitro* pueden pronosticar la consecuencia funcional de las mutaciones, especialmente en casos donde la historia familiar no se relaciona al fenotipo clásico. 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<sup>5</sup>.

Aunque el Gl<sub>3</sub> es el mayor glicosfingolípido acumulado en la EF, su cuantificación en plasma y orina no ha mostrado una correlación directa entre los niveles y los síntomas. El lyso-Gl<sub>3</sub> ha mostrado recientemente, tanto su medición en plasma como en orina, correlacionarse con el tipo de mutación como con otros indicadores de severidad: género, concentración de Gl<sub>3</sub>, etc.<sup>6</sup>.

Hasta la fecha se han completado dos ensayos doble ciego, prospectivos y aleatorizados con terapia de reemplazo enzimático (TRE) en la EF<sup>7-8</sup>. Como resultado existen dos preparaciones disponibles: agalsidasa alfa (Replagal<sup>®</sup>, Shire Inc.) y agalsidasa beta (Fabrazyme<sup>®</sup>, Genzyme-Sanofi). 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<sup>9</sup>.

Actualmente existen controversias sobre el momento adecuado de inicio de la TRE en ambas formas clínicas, siendo que se encuentra aceptado que un inicio temprano de la TRE se asocia a un mejor pronóstico.

## OBJETIVO

Realizar una recomendación para el inicio de la TRE en pacientes con EF clásica en base a la experiencia y conocimientos de un grupo de expertos latinoamericanos.

## MÉTODOS

El coordinador del proyecto seleccionó un grupo expertos en la EF, en base a su experiencia en el manejo y tratamiento de la enfermedad, participación en publicaciones (manuscritos y/o posters en reuniones científicas), inclusión de todas las especialidades médicas relacionadas al manejo de la enfermedad y práctica profesional dentro del territorio latinoamericano.

Se elaboró un manuscrito fuente, que fue enviado a todos los participantes, dividido en secciones según las diferentes especialidades médicas involucradas, tanto pediátricas como de adultos: neurología, cardiología, nefrología, oftalmología, dermatología y otorrinolaringología.

Al finalizar el manuscrito se adjuntó una tabla para su evaluación, donde los expertos debían manifestar su punto de vista en una escala de Lickert de 4 puntos respecto a su nivel de acuerdo o desacuerdo (1=absolutamente de acuerdo, 2= acuerdo, 3=desacuerdo y 4= absolutamente en desacuerdo). Se determinó que había consenso en una recomendación cuando la suma de 1+2 o 3+4 excedía el 66%.

Para la elaboración de estas recomendaciones se realizó una búsqueda bibliográfica y un posterior análisis de las publicaciones internacionales relacionadas a este campo. El manuscrito fuente se realizó en base a la información más actualizada al momento de su elaboración, con los criterios de inicio de TRE aceptados en Estados Unidos y Europa<sup>10-13</sup>, quedando en claro que los participantes luego de realizar su votación, podían agregar criterios de inicio de tratamiento en las diferentes especialidades, según lo creyeran conveniente.

## RESULTADOS

Un total de 50 colegas de diez países de Latinoamérica enviaron su respuesta y completaron la encuesta relacionada al manuscrito fuente. Se obtuvo consenso total en la división de los pacientes por género, debido a las diferencias conocidas en la expresión fenotípica de las enfermedades ligadas al cromosoma X. La mayor diferencia en los criterios entre los dos géneros, fue la necesidad de iniciar tratamiento en los hemícigotas desde los 16 años, aun en ausencia de signos y síntomas (**Tabla 1**).

Los criterios de inicio de la TRE se dividieron en un total de 5 secciones con el objetivo de lograr un orden en relación a la evaluación multidisciplinaria habitual. Cada sección presentó varios ítems distintos por especialidad, siendo que la presencia de al menos uno de ellos confirma la existencia de daño del órgano específico, justificando el inicio de la TRE.

Dentro de los criterios renales, se obtuvo consenso en relación a la presencia de albuminuria y/o proteinuria, valores de filtrado glomerular  $\leq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en presencia de

**Tabla 1.** 1.- Hallazgo que requiere ser confirmado en al menos 3 evaluaciones; 2.- Utilizar las fórmulas de Schwartz 09 en pacientes menores de 18 años y CKD-EPI en mayores 18 años; 3.- Aun en ausencia de microalbuminuria y/o proteinuria; 4.- Evaluación realizada con ecocardiografía; 5.- Bradicardia sinusal, fibrilación/aleteo auricular y trastornos de la conducción; ACV: accidente cerebrovascular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PPVI: Pared posterior del ventrículo izquierdo; RMC: Resonancia magnética cardíaca; SIV: Septum interventricular. Todos los hallazgos descritos deben ser relacionados a la Enfermedad de Fabry y no deben ser el resultado de otra enfermedad concomitante.

	En ausencia de síntomas y signos	Compromiso renal	Compromiso cardíaco	Compromiso neurológico central	Compromiso neurológico periférico	Compromiso gastrointestinal
Pacientes hombres variante clásica	Si es $\geq$ a 16 años	- Albuminuria <sup>1</sup> - Proteinuria <sup>1</sup> - Caída del filtrado glomerular (IFG<90) <sup>2</sup> en presencia de albuminuria - Depósitos de Gl <sub>3</sub> y borramiento de procesos podocitarios en biopsia renal <sup>3</sup>	- Hipertrofia cardíaca (SIV o PPVI >12 mm) <sup>4</sup> - Trastornos del ritmo cardíaco <sup>5</sup> - Presencia de fibrosis en la RMC, aún sin HVI	- Lesiones isquémicas silentes en RM - ACV o TIA	- Dolor neuropático en manos y/o pies, (aun cuando este síntoma haya respondido al tratamiento sintomático) - Hipoacusia progresiva o sordera súbita	- Dolor abdominal (cólico), náuseas, vómitos y/o diarrea repetidas
Pacientes mujeres variante clásica		- Albuminuria <sup>1</sup> - Proteinuria <sup>1</sup> - Caída del filtrado glomerular (IFG<90) <sup>2</sup> en presencia de albuminuria - Depósitos de Gl <sub>3</sub> y borramiento de procesos podocitarios en biopsia renal <sup>3</sup>	- Hipertrofia cardíaca (SIV o PPVI >12 mm) <sup>4</sup> - Trastornos del ritmo cardíaco <sup>5</sup> - Presencia de fibrosis en la RMC, aún sin HVI	- Lesiones isquémicas silentes en RM - ACV o TIA	- Dolor neuropático en manos y/o pies, (aun cuando este síntoma haya respondido al tratamiento sintomático) - Hipoacusia progresiva o sordera súbita	- Dolor abdominal (cólico), náuseas, vómitos y/o diarrea repetidas

albuminuria, y la existencia de borramiento de los procesos podocitarios en la biopsia renal eran indicaciones suficientes para el inicio de la TRE. El 81% de los participantes votó por "absolutamente de acuerdo" y el 19% "acuerdo", no hubo respuestas en desacuerdo. Los criterios cardiológicos que fueron consensuados fueron la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (definida por un septum interventricular y pared posterior del ventrículo izquierdo  $\geq$  12mm), arritmias (o trastornos de la conducción) y la presencia de fibrosis endomiocárdica evidente en la resonancia magnética cardíaca, aun sin la presencia de hipertrofia ventricular. El 79% de los colegas votó por "absolutamente de acuerdo" y el 21 % por "acuerdo", sin obtener votos en desacuerdo. Los criterios neurológicos fueron

divididos en dos secciones: sistema nervioso central y periférico. Los criterios relacionados al sistema nervioso central incluyeron la presencia de lesiones isquémicas "silentes" en la resonancia magnética cerebral y la presencia de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio con manifestación clínica. Este criterio alcanzó un 83% de votos "absolutamente de acuerdo" y 17% "acuerdo", sin votos en desacuerdo. Los criterios asociados al sistema nervioso periférico incluyeron la presencia de dolor neuropático en manos y pies, aun cuando este síntoma haya respondido al tratamiento sintomático, y a la presencia de hipoacusia súbita y/o progresiva. En este caso se obtuvo un 73% de "absolutamente de acuerdo", 23% de "acuerdo", y un 2% tanto para "desacuerdo" como para "absolutamente en

desacuerdo". Por último, los criterios de compromiso gastrointestinal incluyeron la presencia de dolor abdominal (cólico) recurrente, náuseas, vómitos y/o diarrea repetida. Este criterio presentó un 77% de "absolutamente de acuerdo", 15% "de acuerdo" y 4% de votos tanto para "desacuerdo" como para "absolutamente en desacuerdo". Todos los colegas aceptaron que estos criterios deben ser una expresión propia de la EF y no deben ser el resultado de otra enfermedad concomitante.

## DISCUSIÓN

Muchos han sido los consensos, recomendaciones y guías publicadas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EF. Posiblemente la primera guía de recomendaciones de expertos fue publicada en el año 2003<sup>10</sup>, donde se sugirió iniciar la TRE en los hombres con síntomas manifiestos; mientras que las heterocigotas (mujeres) debían ser evaluadas particularmente para decidir el inicio del tratamiento. Poco se describió en el caso de los niños, y no había recomendaciones ni experiencia en el caso de pacientes en diálisis o aún trasplantados.

Mientras la bibliografía nos mostraba que los resultados de la TRE eran dispares en los diferentes grupos de pacientes tratados, fue fácil saber que la edad de inicio de la TRE era la variable independiente más importante. Desde ese momento el concepto de "punto de no retorno" fue repetido en varios reportes, ya que superado ese punto temporal, y ante la presencia de fibrosis en los tejidos previo al inicio de la TRE, las posibilidades de revertir o aún estabilizar la función deficitaria de un órgano eran poco probables<sup>14</sup>.

Esta evidencia creciente hizo que las guías fueran actualizadas, y ya en el año 2006 un grupo internacional de expertos<sup>11</sup> sugirió iniciar TRE en todos los hemiciotas con variante clásica que fuesen mayores a 16 años, sin tener en cuenta la presencia o no de signos y síntomas. La edad de 16 años no fue un número azaroso, sino que por la literatura y por la experiencia internacional y local, sabemos que todos los pacientes hemiciotas mayores a esa edad, en su variante clásica, presentan criterios de inicio de la TRE. Por lo descrito anteriormente y ante la necesidad de un tratamiento temprano, esta edad de inicio en pacientes asintomáticos ha llegado a reducirse hasta los 7 años en algunas guías<sup>13</sup>.

Los comentarios recibidos asociados al for-

mulario, hicieron hincapié en la necesidad de confirmar la albuminuria y/o proteinuria en al menos 3 valores consecutivos, en utilizar las fórmulas de Schwartz 09 en pacientes menores de 18 años, y CKD-EPI en mayores de 18 años para medir el índice de filtrado glomerular. Si bien la podocituria puede ser un marcador de daño renal temprano, no debería ser incluida como criterio de inicio de TRE hasta que exista mayor evidencia e información sobre la misma. La presencia de inclusiones de  $Gl_3$  y borramiento de los procesos podocitarios en la biopsia renal es la primera manifestación objetiva de daño renal en niños y niñas con EF y suele ser descripta durante la primera década de vida<sup>15-16</sup>. Este hallazgo se vincula a un mal pronóstico y a la aparición posterior de albuminuria, aun así estos resultados no hacen obligatoria la indicación de biopsia en forma rutinaria, pero en casos donde fue decidida la realización de la misma el daño podocitario debe ser un criterio de inicio de TRE.

Si bien la bradicardia sinusal y los trastornos de la repolarización ventricular son hallazgos inespecíficos, suelen ser los primeros marcadores de daño cardíaco en la EF<sup>17</sup>. Habitualmente la presencia de estos hallazgos está acompañada de otros signos y síntomas típicos de la enfermedad, por cuanto si fuese posible descartar otras causas, deben ser tomados como criterio de inicio de tratamiento. Los valores de corte para definir hipertrofia ventricular izquierda se encuentran en constante evaluación y revisión, en esta recomendación se ha decidido mantener los valores utilizados por todas las guías previas publicadas para la EF.

El compromiso neurológico central tiene como mayor expresión al daño cerebrovascular isquémico, aunque a la fecha se han reportado otros hallazgos como la dólcoectasia vértebrobasilar, lesiones microhemorrágicas, signo del pulvinar, etc.<sup>18-19</sup>. Posiblemente la dólcoectasia vértebrobasilar sea un marcador de daño macroangiopático más precoz que las lesiones de sustancia blanca, pero debido a la falta de criterios internacionalmente definidos para su medición, se ha decidido no incluir este hallazgo dentro de los criterios. La presencia de dolor neuropático es junto al compromiso gastrointestinal la manifestación clínica más temprana y debe ser tomado como criterio absoluto para el inicio del tratamiento en las forma clásicas de la EF, como ha sido recomendado reiteradamente<sup>11-13</sup>,

<sup>20</sup>, en centros con disponibilidad de test neurofisiológicos específicos, se sugiere confirmar este compromiso con el test de cuantificación sensitiva<sup>21</sup>. Si bien el dolor neuropático es un síntoma inespecífico, la presencia de disparadores (o gatillos) como el aumento en su intensidad asociado a la fiebre, ejercicio y cambios de temperatura, hacen típica esta manifestación y la asocian a la EF<sup>21</sup>. La misma situación se discute en cuanto a los síntomas gastrointestinales, siendo que el dolor abdominal recurrente y los episodios de diarrea reiterados pueden no ser patognomónicos de la EF, pero la creciente bibliografía muestra el compromiso de los ganglios y plexos mientérico y submucoso, llevando a complicaciones como síndrome pseudo-obstrutivo<sup>22-23</sup> y a una severa disminución en la calidad de vida de los pacientes<sup>24</sup>.

## CONCLUSIÓN

Posiblemente uno de los méritos de esta recomendación fue la inclusión de colegas pertenecientes a 10 países de la región: Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Chile, Ecuador, México, Perú, Uruguay y Venezuela. Como toda recomendación en una enfermedad multisistémica en plena descripción de nuevos mecanismos fisiopatológicos y complicaciones asociadas, quedan manifestaciones no incluidas dentro de los criterios, como las lesiones dermatológicas, el compromiso corneano y el trastorno cognitivo, como así también las implicancias de la correlación genotipo-fenotipo, variantes del adulto, etc. La constante necesidad de revisar estas recomendaciones puede llevar a la inclusión de estas manifestaciones en próximos reportes.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
- 2) Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40.
- 3) Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. -Galactosidase a deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2001: 3733-74.
- 4) Hollak CE, Weinreb NJ. The attenuated/late onset lysosomal storage disorders: Therapeutic goals and indications for enzyme replacement treatment in Gaucher and Fabry disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):205-18.
- 5) Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):509-14.
- 6) Ferreira S, Auray-Blais C, Boutin M, Lavoie P, Nunes JP, Martins E, et al. Variations in the GLA gene correlate with globotriaosylceramide and globotriaosylsphingosine analog levels in urine and plasma. *Clin Chim Acta.* 2015;447:96-104.
- 7) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(1):9-16.
- 8) 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(21):2743-9.
- 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;4(7):1167-76.
- 10) 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(4):338-46.
- 11) Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wannier C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8(9):539-48.
- 12) Biegstraaten M, Arngriímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:36.
- 13) García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. *Med Clin (Barc).* 2011;137(4):178-83.
- 14) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):77-86.
- 15) Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøn-

- del C, Whitley C, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011;79(6):663-70.
- 16) Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG, et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron.* 2015;129(1):16-21.
- 17) Gambarin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A, et al. When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol.* 2010;106(10):1492-9.
- 18) Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke.* 2015;46(1):302-13.
- 19) Politei J, Schenone AB, Burlina A, Blanco M, Lescano S, Szlago M, et al. Vertebrobasilar Dolichoectasia in Fabry Disease: The Earliest Marker of Neurovascular Involvement? *J Inborn Errors Metab Screen.* 2014;2:1-6.
- 20) Consenso de Médicos de AADELFA y GADYTEF, Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovskiy I, Amartino H, et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina (B Aires).* 2013;73(5):482-94.
- 21) Arning K, Naleschinski D, Maag R, Biegstraaten M, Kropp P, Lorenzen J, et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. *J Neurol.* 2012;259(11):2393-400.
- 22) Buda P, Wieteska-Klimczak A, Ksiazek J, Gietka P, Smorzewska-Kiljan A, Pronicki M, et al. Gastrointestinal phenotype of fabry disease in a patient with pseudoobstruction syndrome. *JIMD Rep.* 2012;4:25-8.
- 23) Buda P, Książek J, Tylki-Szymanska A. Gastroenterological complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):6009-13.
- 24) Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:77.

---

Recibido en su forma original: 2 de noviembre de 2016

En su forma corregida: 5 de diciembre de 2016

Aceptación final: 9 de diciembre de 2016

Dr. Juan Politei

Sección Neurología, Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas,

Buenos Aires, Argentina

e-mail: jpolitei@hotmail.com