

Artículo de Revisión

Enfermedad de Fabry (1 parte)

¹Dr. Arturo Javier Peña Chacón, ²Dr. Carlos Zambada Senties, ³Dra. Ana Bertha Irineo, ⁴Dr. Constantino Cuetos Martínez

¹Facultad de Medicina UAS, ²Facultad de Medicina UAS, ³y ⁴Departamento de Enseñanza e Investigación. Coordinación Universitaria del Hospital Civil.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de Fabry, llamada también de Anderson-Fabry, Morbus Fabry o angioqueratoma corporis diffusum universale es una rara enfermedad hereditaria, de carácter recesivo, ligada al cromosoma X con afectación sistémica, multiorgánica, con diferentes e inusuales manifestaciones clínicas y que es causada por uno o varios defectos en el gen que codifica a la enzima lisosomal α -galactosidasa "A" (α -GAL)^{1,2}. El déficit en la actividad de esta enzima tiene como consecuencia disminución en la capacidad para catabolizar, en el interior de los lisosomas, a los glicoesfingolípidos con residuos terminales α -galactosil, principalmente globotriaosilceramida 3 (GL3)^{3,4,5}, es una enfermedad progresiva, crónico-degenerativa, de almacenamiento intralisosomal y en el curso del tiempo estos depósitos de GL3 se acumulan en el endotelio vascular y en los tejidos viscerales del organismo, esta acumulación protruye hacia la luz de los vasos⁶ y el factor isquémico resultante es el principal evento fisiopatológico que explica la sintomatología y la patología de esta enfermedad. De esta manera, los pacientes afectados por la enfermedad de Fabry tienen una expectativa de vida reducida (media 48.53 años con IC 45.99-51.07)⁷, así como la calidad de su existencia, ocurriendo la muerte en la cuarta o quinta década de la vida, siendo las principales causas de muerte insuficiencia renal terminal, hasta antes del advenimiento de terapia sustitutiva para la función renal con procedimientos dialíticos o trasplante renal, otras causas de muerte son de origen cardiológico o cerebral.

En un caso fue descrita como un problema puramente de piel y el segundo la describió como lesiones dérmicas y proteinuria, sin embargo, uno y otro autor no analizaron las diferentes manifestaciones clínicas y bioquímicas de esta enfermedad, seguramente las fronteras del conocimiento en ese momento de la historia eran limitadas.

Pompen y colaboradores en 1947 documentó el carácter sistémico de la enfermedad en su documento "angioqueratoma corporis diffusum universale (Fabry), como un signo de una enfermedad interna desconocida: reporte de dos autopsias" en la revista Acta Medica Scandinava de 1947, en este momento se reconoció el carácter sistémico de la enfermedad por la gran cantidad de vacuolas encontradas en todos los tejidos analizados.

Sweeley y colaboradores en 1963 documentaron que el material acumulado en las células de los pacientes eran glicoesfingolípidos neutros, fundamentalmente GL3.

Roscoe Brady publicó en el New England Journal of Medicine un trabajo titulado "Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency" en el año de 1967, esto llevó al diagnóstico de la enfermedad, a través de la medición de la actividad de la enzima en sangre, leucocitos, lágrimas y diferentes tejidos obtenidos por biopsia y por supuesto a la

BOSQUEJO HISTORICO

- 1898 Anderson en Inglaterra, Fabry en Alemania Descripción del primer caso
- 1947 Pompen (Es un trastorno sistémico)
- 1963 Sweeley (depósitos de ceramida)
- 1967 Roscoe Brady (deficiencia de α -Gal y Diagnóstico)
- 1986 Bishop, Determinación de secuencia del gen α -Gal
- 2001 Desnick terapia de reemplazo enzimático
- 2001 Schiffmann, terapia de reemplazo enzimático.

búsqueda de tratamiento, de hecho hasta la actualidad al Doctor Brady se le considera el investigador mas importante en las enfermedades de depósito lisosomal y seguramente a quien debemos el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático, la cual en este caso de enfermedad de Fabry, inició con la producción de α -GAL a partir de material biológico, placentas humanas⁸.

Bishop y colaboradores en 1986 y Kornreich y colaboradores en 1989, aislaron completamente el código genético y determinaron la secuencia completa del gen de la α -GAL, se estudiaron las diferentes mutaciones de este gen, que hasta el momento se han descubierto mas de 300⁹, con mutaciones individuales aun dentro de una misma familia. Se identificó de manera exacta el defecto molecular en esta enfermedad, conociendo los factores genéticos, la deficiencia enzimática y con el desarrollo de la ingeniería genética, con el conocimiento de la secuencia del código genético de α -GAL se desarrollaron técnicas para cultivo de células en las que se modificó el código genético para la producción de las cantidades necesarias de esta enzima lisosomal.

A partir del año 2000 las dos líneas celulares cultivadas fueron células de fibroblastos humanos para la producción de agalsidasa- α ^{10, 12} y la otra línea celular fue a partir de células de ovario de Hámster chino para la producción de agalsidasa- β ^{11, 12}, producidas por investigadores diferentes en centros diferentes, la primera producida en el centro de investigaciones de los Institutos Nacionales de Salud en Bethesda con el Dr. Raphael Schiffmann, (Transkaryotic Therapies Inc, Cambridge, Mass), y la segunda en el Hospital Mount Sinai en New York por el Dr. Robert J. Desnick, (Genzyme Corporation, Cambridge, Mass), ambas en Estados Unidos de Norteamérica, ambos investigadores han presentado ensayos clínicos controlados en 2001 con buenos resultados y aunque la enzima no está aún disponible en el mercado norteamericano ni de habla hispana ya se encuentra en análisis por la administración de alimentos y drogas en Estados Unidos de Norteamérica.

**EL PROBLEMA GENETICO EN FABRY:
ESCENARIOS CLINICOS**

Enfermedad de Fabry es una entidad patológica hereditaria, recesiva, ligada al cromosoma X, en su brazo largo en el locus Xq22.1⁹, al ser heredada a

través de la madre tienen una probabilidad de ser transmitida en 50% de sus hijos, sean hombres o mujeres. Las probabilidades son las siguientes:

- a.-Madre portadora puede transmitir el gen anormal a sus hijos varones y estarán afectados.
- b.-Madre portadora puede transmitir el gen normal a sus hijos varones y serán sanos.
- c.-Madre portadora puede transmitir el gen anormal a sus hijas y serán portadoras asintomáticas, teóricamente, puesto que el cromosoma X paterno es normal y suficiente para producir la α -GAL necesaria para catabolizar glicoesfingolípidos intralisomales.
- d.-Madre portadora puede transmitir el gen normal y sus hijas estarán exentas de la enfermedad.
- e.-Padre que padece la enfermedad transmite el gen anormal a sus hijas que serán portadoras de la enfermedad pero no la padecen puesto que el cromosoma X materno es suficiente para producir la α -GAL necesaria para catabolizar GL3.
- f.-Padre que padece la enfermedad no la transmite a sus hijos varones ya que codifica con



Figura 1. El Problema genético de la Enfermedad de Fabry

cromosoma “Y”, por lo tanto serán sanos.

Las mujeres portadoras teóricamente son asintomáticas, sin embargo, en mujeres heterocigotas¹³ o bien con el fenómeno o condición llamado de Lyonización (Mary Frances Lyon), llamado también inactivación aleatorizada del cromosoma X y que fundamentalmente consiste en inactivación del cromosoma X sano y por lo tanto expresión clínica de

la enfermedad, que con todas sus características clínicas y bioquímicas puede estar presente.

Otro de los eventos en espera de ser analizados desde el punto de vista genético es miocardiopatía hipertrófica, dilatada o hipertrofia ventricular izquierda de origen no determinado, en esta entidad, que se considera una variante de enfermedad de Fabry se ha documentado una prevalencia, en déficit de actividad de α -GAL en el 3% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica^{14,15,16}, incluso en ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad, que mutación del gen de α -GAL o que fenómeno sucede en este caso para explicar déficit de la actividad de α -GAL y la aparición de miocardiopatía hipertrófica. Es todavía tema de investigación.

Un problema que no se ha considerado para estudio es que sucede con las muertes perinatales en hijos de pacientes afectados por la enfermedad.

La incidencia de la enfermedad se ha estimado en 1:117000 nacidos vivos.

La prevalencia es de 1:40000 hombres.

La prevalencia en mujeres portadoras es 1:366000^{17,18}.

En México no contamos con registro epidemiológico de la enfermedad.

BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE FABRY:

En el interior lisosomal se contienen diferentes y numerosas hidrolasas ácidas que catabolizan los metabolitos proteicos, carbohidratos, restos de ácidos nucleicos y apoptóticos que son parte del metabolismo celular. Las enzimas lisosomales son parte de una vía metabólica compleja que fundamentalmente incrementa la velocidad de catabolización de estos residuos orgánicos, degradando las macromoléculas en residuos mas pequeños, algunos para su reutilización celular y otros para excretarlos vía renal¹⁹.

El déficit en la actividad o en la cantidad de cualquiera de este grupo de enzimas produce también un déficit en la excreción de estos deshechos metabólicos y su acumulación progresiva en el interior de los lisosomas. En enfermedad de Fabry la enzima deficiente es la α - galactosidasa "A" que es la enzima responsable de fragmentar los enlaces α -galactosil de los glucoesfingolípidos, de esta manera el producto intralisosomal no catabolizado o parcialmente catabolizado es la globotriaosilceramida 3, fundamentalmente a partir de los globósidos de la

membrana de los eritrocitos lisados, de hecho, los pacientes con enfermedad de Fabry que son grupo sanguíneo AB o B, acumulan glucoesfingolípidos del grupo B. Tanto estos como la GL3 son depositados en todo el organismo de estos pacientes afectados, pero es sobremanera importante considerar los lisosomas del endotelio, ya que este evento progresivo, acumulativo obstruye la luz vascular y es la patogénesis de las manifestaciones clínicas de los pacientes, y por supuesto de su causa de muerte. Un estudio reciente sugiere que un factor protrombótico está presente en este grupo de pacientes y que fuera un factor de agravamiento de la enfermedad.

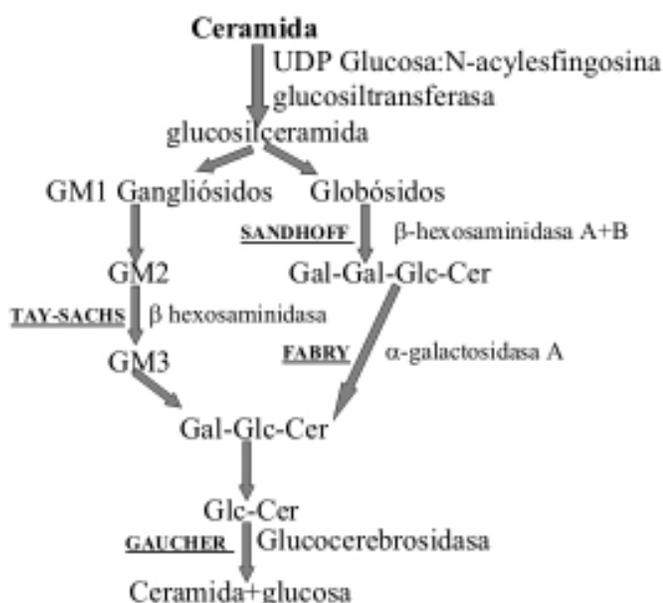
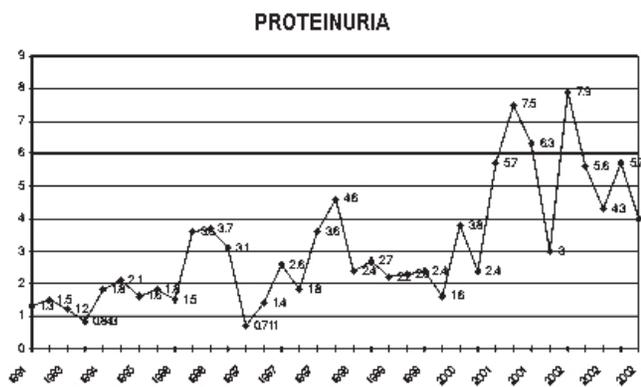


Figura 2. Alteraciones del metabolismo

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Femenina 42 años, conocida por nosotros en



Gráfica 1

febrero de 2001 con los siguientes antecedentes heredofamiliares:

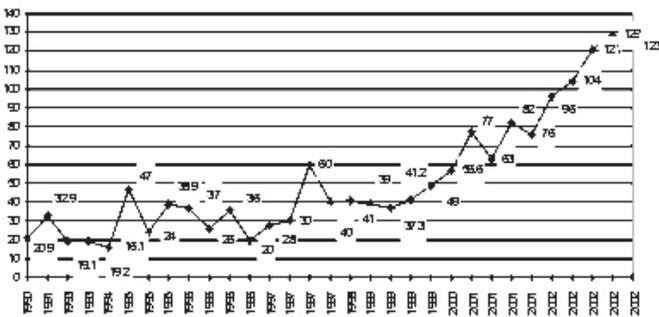
- Inició con acroparestesias desde los 19 años, exacerbaban con el ejercicio, inicialmente respondieron a analgésicos como paracetamol, sin embargo progresaron hasta ser necesario la utilización de analgésicos opiáceos, posteriormente se prescribe carbamazepina y el dolor remitió.

- Disminución en la capacidad para sudar normalmente.

- Proteinuria por lo menos desde 1991 en rango no nefrótico, constante, sin edemas periféricos, ameritó biopsia renal en 1983, misma que fue descrita como glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria y se le trata con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, la proteinuria aumenta hasta rango nefrótico (gráfica 1), urea normal hasta 1997 en que inicia retención azoada hasta llegar a insuficiencia renal terminal en 2002 (gráfica 2), igualmente para creatinina (gráfica 3) y depuración de creatinina (gráfica 4), y se inicia terapia sustitutiva con hemodiálisis.

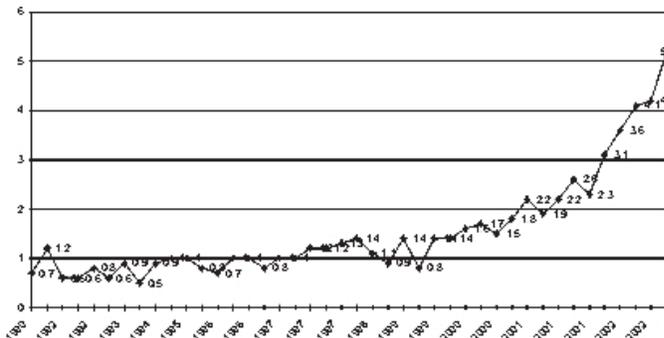
- Anémica por lo menos desde 1979 (gráfica 5).
- A la exploración física pálido, pelo seco, sin brillo, sin fácies característica, con presión arterial

UREA



Gráfica 2

CREATININA



se observaron efectos colaterales. No modificó la función renal.

- Ingresa a terapia sustitutiva para la función renal, hemodiálisis en 2002, sin complicaciones en el curso de hemodiálisis

- Ingresa a protocolo de receptor de trasplante renal cadavérico, mismo que recibe en abril 2003 presentando necrosis tubular aguda hasta el día 17 abril 2003 en que inicia aumento de volúmenes urinarios, disminución de azoados. Hasta el momento, la paciente recuperando función renal, recibiendo la enzima y clínicamente bien.

Continúa en el siguiente número

Referencias

- 1.- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM, a-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. Vol. 3. New York: McGraw Hill, 2002:3733-74.
- 2.- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967;276:1163-7.
- 3.- Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. JAMA. 2000;284:2771-5.
- 4.- Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. J. Biol Chem. 1963;238-50.
- 5.- Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. Science. 1970;167:1268-9
- 6.- Desnick RJ, Brady RO, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. Ann Intern Med. 2003;138:338-346.
- 7.- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J. Med Genet 2001;38:750-760.
- 8.- Brady RO, Tallaman JF, Johnson WG, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. N Eng J Med. 1973;289:9-14
- 9.- Pastores GM, Lien YH. Biochemical and Molecular Genetic Basis of Fabry Disease. J. Am Soc Nephrol 13: S130-S133, 2002.
- 10.- Eng CM, Guffon N, Wicox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and Efficacy of Recombinant Human a-Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's disease. N Eng J Med. 2001;345:9-16.
- 11.- Schiffmann R, Kopp J, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2001;285:2743-2749.
- 12.- Blom D, Speijer D, Linthorst GE, Donker-Koopman WG, Strijland A, Aerts JM. Recombinant Enzyme Therapy for Fabry Disease: Absence of Editing of Human a-Galactosidase A mRNA. Am J Hum Genet. 2003;72:23-31.
- 13.- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry Disease: Clinical manifestations and impact of Disease in a Cohort of 60 Obligate Carrier Females. J Med Genet. 2001;38:769-775
- 14.- Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H, Tanaka H. An Atypical Variant of Fabry's Disease in Men with Left Ventricular Hypertrophy. N Eng J Med. 1995;333:288-293.
- 15.- Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, Gal A, Beck M. Cardiac Manifestations of Anderson-Fabry Disease in Heterozygous Females. JAAC. 2002;40:1668-74.
- 16.- Maron B, Gardin J, Flack J, Gidding S, Kurosaki TT, Bild D. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults: Echocardiographic Analysis of 4111 Subjects in the CARDIA Study. Circulation. 1995;92:785-789.
- 17.- Metha A. New Developments in the Management of Anderson-Fabry Disease. QJM. 2002;95:647-653
- 18.- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF: Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. JAMA. 1999; 281:249-254
- 19.- Pastores G, Lien Yeong H. Biochemical and Molecular Genetic Basis of Fabry Disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13:S130-S133. **BM**