

Artículo de Revisión

Enfermedad de Fabry (2a. y última parte)

Dr. Arturo Javier Peña Chacón¹, Dr. Carlos Zambada Senties², Dra. Ana Bertha Irineo³, Dr. Constantino Cuetos Martínez⁴

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

SIGNOS, SÍNTOMAS Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Toda la sintomatología está relacionada con los depósitos de GL3, de tal manera que si un paciente tiene la forma clásica de la enfermedad, esto es sin actividad o una actividad muy baja de α -GAL desde la infancia (4-10 años) tendrá sintomatología que sugiera la enfermedad, debemos mencionar que existen manifestaciones tempranas en la niñez que progresivamente agravan en la adolescencia, pero no comprometen la vida, mientras que las manifestaciones tardías, en el adulto tienen manifestaciones que comprometen la vida por lesiones renales, cardiológicas (por infarto, por arritmia, valvulopatía o por falla cardiaca secundaria a hipertrofia ventricular izquierda) o vasculocerebrales.

Acroparestesias

En la niñez, tan temprano como a los 4-6 años de edad, la presentación clínica es con acroparestesias, esto es dolor de origen neuropático por lesión axonal de pequeñas fibras^{2,5}, es un dolor lacerante, "quemante", intermitente, principalmente en pies y manos⁷, no tiene sitios precisos, no tiene irradiaciones precisas, exacerba con el frío, con calor, con ejercicio, con ingesta de alcohol, con hipertermia, puede durar horas o días, remite de manera progresiva, remite con carbamazepina, gabapentina, lamotrigina o difenilhidantoina, pero pobremente con los antiinflamatorios no esteroideos, tanto selectivos como no selectivos para inhibición de ciclooxigenasa 2, no es adecuado la utilización de analgésicos opiáceos por la dependencia que suelen producir en pacientes con afectación emotiva por su propia enfermedad, pues pudieran tender al suicidio. Las

acroparestesias constituyen pues la principal causa de morbilidad en las primeras etapas de la vida, limitan la actividad física propia de los niños y les genera sentimientos de limitación y segregación del resto de sus compañeros^{2,1}. El examen clínico de rutina, los estudios de electromiografía o de velocidad de conducción nerviosa son incapaces de detectar lesiones por lo tanto, estos pacientes suelen pasar años con dolores que no son reconocidos, que son atribuidos a otras^{2,3} enfermedades o a trastornos psiquiátricos^{2,0}. En un estudio de prevalencia encontré en un grupo de 93 pacientes, el 77% cursaban con acroparestesias y en más del 50% de los casos interfería con su actividad escolar, productiva o social⁷.

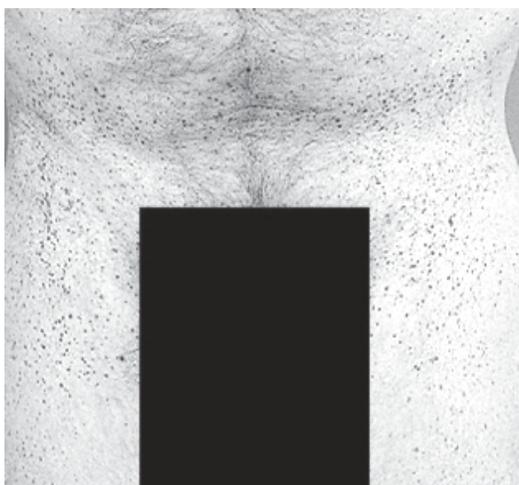
Angioqueratomas

Definidos como lesiones vasculares, palpables, puntiformes, no dolorosas, color rojo oscuro o vino, no son pruriginosos, no desaparecen con la compresión vítrea, diseminadas en tronco (en toalla de baño), incluyendo genitales, aunque pueden tener una distribución más amplia^{2,2}. Histopatológicamente, en microscopía de luz, las lesiones corresponden a depósitos densos de GB3 en los lisosomas, dilatación vascular con trombos de fibrina en la dermis superior y una epidermis hiperplásica y por supuesto es positivo para glicolípidos^{2,3,24}. En la microscopía electrónica estas inclusiones lipídicas fueron de densidad variable, algunas poseen estructuras lamelares, con inclusiones lisosomales. El tratamiento en la actualidad incluye desde técnicas quirúrgicas hasta láser terapia y sus propósitos son puramente estéticos, no modifican el curso clínico de la enfermedad. En la forma clásica de la enfermedad (hombre homocigotos) angioqueratoma estuvo

presente en 71% de los casos y en mujeres portadoras estuvo presente en 35%.^{7,13}

Hipohidrosis o anhidrosis

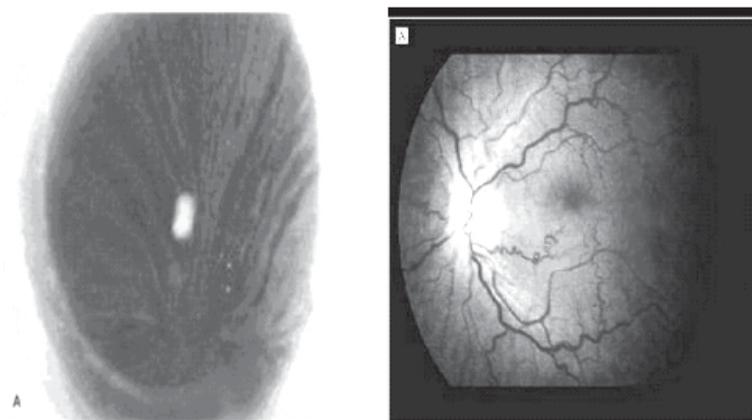
Presentan prácticamente desde la niñez, atribuida al depósito intra citoplasmático de ceramidas en los vasos capilares que rodean a las glándulas sudoríparas y daño a nervios periféricos^{2,5}, esta incapacidad para sudar afecta a su capacidad de autorregulación de la temperatura, presenta entonces intolerancia al frío, al calor, al ejercicio produciendo hipertermia lo cual exacerba las acroparestesias. En una cohorte de pacientes con Fabry clásica se documentó hipohidrosis en 56% de los casos⁷.



Lesiones de la piel

Hallazgos oculares

En cuanto a los hallazgos oculares, estos incluyen cornea verticillata, una lesión corneal, asintomática, opacificante, que no limita la visión, con depósitos de GB3 y que se caracterizan por un patrón en radios o espiralado^{2,6}, se encuentra



Hallazgos oculares

prácticamente en el 100% de los varones homocigotos y en 70 a 90% de los las mujeres heterocigotos , su examen es a través de lámpara de hendidura. Presentan también de manera frecuente cataratas, mismas que se encuentran presentes en el 37% de los homocigotos y 14% de los heterocigotos⁷. La vascularidad, tanto de la retina como de la conjuntiva aparecen tortuosas, engrosadas por depósitos de GB3.

Alteraciones gastrointestinales

Este grupo de pacientes presentan también alteraciones a este nivel caracterizadas por dolor de tipo cólico, postprandial, intermitente, acompañado en ocasiones por diarrea y que remite espontáneamente, ocasionalmente náusea y vómito, tienen vaciamiento gástrico anormal. Estos hallazgos tienen como factor etiológico los depósitos anormales de GB3 en los vasos sanguíneos mesentéricos y ganglios autónomos. Estos síntomas gastrointestinales estuvieron presentes en 69% de los pacientes estudiados⁷.

Alteraciones auditivas

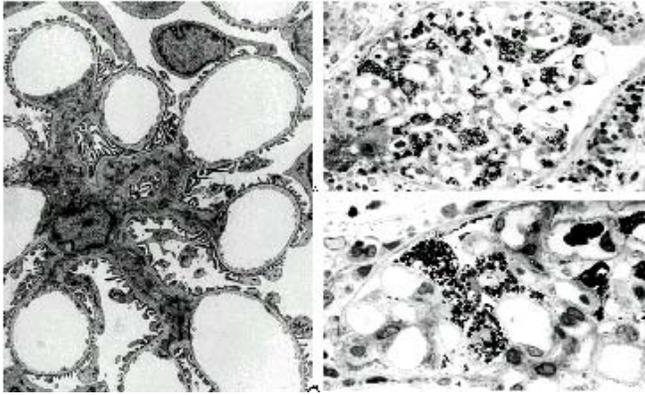
Estuvieron presentes en 41% de los pacientes estudiados, estas se caracterizan por pérdida de la capacidad auditiva, se trata de una hipoacusia de origen neurosensorial, ocasionalmente tinnitus y de todos los pacientes estudiados el 78% tuvieron audiogramas anormales.⁷

Las manifestaciones renales

Fueron de los primeros hallazgos reportados en la descripción original de 1989 “angioqueratomas y proteinuria” y constituyeron la principal causa de muerte hasta el advenimiento de la terapia sustitutiva para la función renal, tanto a través de diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal.

Como en todas las expresiones clínicas de enfermedad de Fabry, los homocigotos tienen una presentación multisistémica, con síntomas que inician desde la infancia y progresan en el curso del tiempo. A diferencia de las mujeres heterocigotos que tienen un curso mas variable o la presentación multisistémica en las portadoras en que existe inactivación del cromosoma X. Desde el punto de vista nefrológico, el paciente tiene dos manifestaciones principales de enfermedad renal, proteinuria como signo cardinal de enfermedad glomerular e incapacidad para concentrar la orina, como manifestación de lesión tubular, fundamentalmente en túbulo distal. Ambos aparecen temprano en el curso de la enfermedad^{2,7}. La proteinuria es progresiva hasta alcanzar rango nefrótico y prácticamente perpetuarse hasta la insuficiencia re-

nal terminal. De las variables que pueden modificar la historia natural de la nefropatía en enfermedad de Fabry son la actividad residual de la α -GAL, como las mutaciones de este gen²⁸, independientemente de otras patologías sistémicas que afectan al riñón, nefropatías primarias o la utilización de nefrotóxicos.



Lesiones Glomerulares

En cuanto a las lesiones histológicas observadas en riñón, han sido reportados cambios en las células epiteliales y podocitos con vacuolización a nivel glomerular y en túbulos distales, existen inclusiones lipídicas intracelulares. En el curso del tiempo los glomérulos presentan ensanchamiento mesangial, esclerosis progresiva y atrofia tubular y fibrosis intersticial. En microscopía electrónica puede observarse cuerpos lamelares irregulares intra citoplasmáticos que corresponden a lisosomas conteniendo GB3 y tempranamente en el curso de la enfermedad es factible observar células en la orina conteniendo "cruces de malta" o cuerpos grasos ovals, que son cuerpos de Fabry en el sedimento urinario, observados a través de microscopía electrónica²⁹.

Otras enfermedades concomitantes son capaces de exacerbar la tasa de progresión de la falla renal, entre estas tenemos a los pacientes con diabetes mellitus, que por si misma es capaz de condicionar nefropatía, hipertensión arterial, tanto la de tipo esencial como la secundaria a insuficiencia renal o hipertensión arterial asociada a estenosis de arteria renal (hipertensión renovascular) y quienes cursan además con riñón poliquístico u otro tipo de nefropatías, independientemente de la enfermedad de Fabry o bien que cursen con tipo sanguíneo "B" por su gran carga de glicosfingolípidos.

Las alternativas de manejo para este grupo de

pacientes con nefropatía y enfermedad de Fabry es la utilización de antihipertensivos del tipo inhibidores de los receptores de angiotensina II o inhibidores de enzima convertidora y un racional uso de diuréticos, pero consideramos fundamental un estricto control de la hipertensión arterial por las implicaciones cardiológicas, renales y cerebrales ya que sería un factor de mal pronóstico que agravara las otras patologías, así como la diabetes mellitus por los efectos deletéreos que éstas producen en riñón, igualmente la proscripción del uso de medicamentos que potencialmente

pudieran afectar la función renal, entre otros los antiinflamatorios no esteroideos, excepción hecha de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa II, los antibióticos del grupo de los aminoglucósidos, los

medios de contraste iodados o sustancias de carácter nefrotóxico. Es importante conocer cuanta es la actividad residual de la α -GAL para entender su progresión. Una vez establecida la insuficiencia renal terminal, considerada ésta como una depuración endógena de creatinina menor de 20 ml/min, los pacientes idealmente

deben ser ingresados a programas de hemodiálisis ya que,

la utilización de la membrana peritoneal, para diálisis peritoneal, por la misma lesión vascular a nivel endotelial por los depósitos de GB3 podría afectar la capacidad de dializancia.

Los paciente afectos de enfermedad de Fabry con insuficiencia renal terminal son tributarios de trasplante renal³⁰, siempre que se les mantenga en terapia sustitutiva con la α -GAL ya que estudios anteriores han demostrado que aunque se trate de un trasplante exitoso, inmunologicamente y en la función del injerto, el daño a otros órganos continua en progresión por la deficiencia enzimática. De cualquier

FABRY: FORMA CLASICA, MANIFESTACIONES CLINICAS

NIÑEZ A LA ADOLESCENCIA:

- ACROPARESTESIAS (EXACERBACIONES)
- HIPOHIDROSIS, HIPERTERMIA
- ANGIOQUERATOMAS
- CORNEA VERTICILLATA
- INTOLERANCIA AL CALOR, AL FRIO, EJERCICIO
- PROTEINURIA LEVE CON Gb3 EN SEDIMENTO
- DOLOR ABDOMINAL, DIARREA, VOMITO

FABRY: FORMA CLASICA, MANIFESTACIONES CLINICAS

ADOLESCENCIA A EDAD ADULTA:

- NEFROPATIA PROGRESIVA HASTA IRCT
- DISFUNCIÓN CARDIO VASCULAR, HIPERTROFIA, INFARTO, VALVULOPATIAS, ARRITMIAS, CORONARIOPATIA
- COMPLICACIONES CEREBROVASCULARES, INFARTOS, ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA
- COMPLICACIONES PULMONARES Y GASTROENTEROLOGICAS

manera, consideramos que en la actualidad el cuerpo de conocimiento y los avances tecnológicos nos permiten asegurar que la muerte por falla renal terminal no debería de presentarse.

Manifestaciones cardiológicas

Corazón es un órgano importantemente involucrado en enfermedad de Fabry, cursa con alteraciones infiltrativas por depósito lisosomal de GB3 que condiciona hipertrofia ventricular izquierda, predominantemente, trastornos de conducción, prolapsos vasculares, principalmente en la mitral, y coronariopatía³¹. De tal manera que el paciente puede presentar falla cardíaca por hipertrofia ventricular, arritmias o prolapso valvular o presentar infarto agudo de miocardio por coronariopatía. Todas estas anomalías tienen como factor etiopatogénico los depósitos de GB3.

Existe una variante de enfermedad de Fabry con afectación predominantemente cardiológico y que se ha visto en sujetos que tienen una actividad residual de la enzima, la prevalencia de esta cardiopatía es de 3% (7/230) de la población que cursa con miocardiopatía hipertrófica de origen no establecido y que no tienen otros estigmas de la enfermedad de Fabry³².

Desde el punto de vista cardiológico deberíamos considerar a los pacientes que tienen actividad residual y los que padecen la enfermedad clásica de Fabry, esto es nula actividad de α -GAL y actividad parcial de α -GAL ya que esta situación explica en gran parte las diferencias en la historia natural de la enfermedad en estos dos grupos³³, independientemente de las enfermedades concomitantes que potencialmente pudieran exacerbar el curso de la cardiopatía en Fabry, fundamentalmente hipertensión arterial, dislipidemia que condicionara depósitos de placas de ateroma en las coronarias y disminución progresiva de la luz vascular y la presencia de tipo sanguíneo "B" como factor comórbido, ya que el antígeno de éste es un glicoesfingolípido que se almacena en Fabry.

En la cardiopatía asociada a Fabry debemos considerar cuatro tipos de pacientes:

a.-El paciente varón homocigoto que presenta todas las manifestaciones de la enfermedad desde la niñez y agravar con el curso del tiempo, actividad nula o sumamente reducida de α -galactosidasa "A".

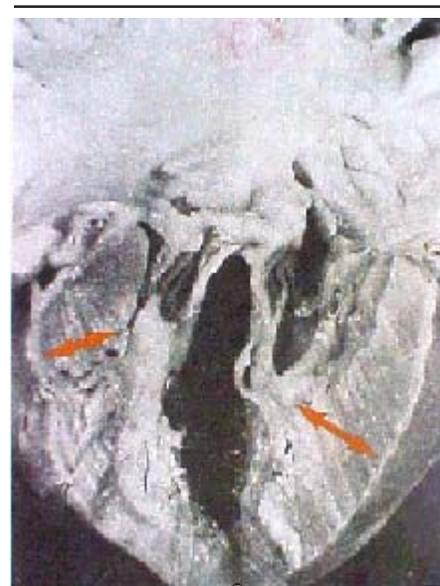
b.-Mujer heterocigoto que tardíamente y de manera leve presenta las diferentes manifestaciones de la enfermedad, incluida cardiopatía. Actividad

reducida de α -GAL pero que le permite llegar a edades tardías.

c.-Hombre o mujer, con miocardiopatía hipertrófica predominantemente izquierda, sin tener necesariamente antecedentes familiares de Fabry y que tiene actividad reducida de α -galactosidasa.

d.-Paciente mujer que presenta todas las manifestaciones de la enfermedad desde la niñez, que exacerba con la edad y que se caracteriza por cursar con inactivación aleatorizada del cromosoma X (hipótesis de Lyon).

En el primero de los casos la hipertrofia ventricular izquierda estuvo presente en 88% de los casos analizados en una serie de 34 pacientes, anomalías de válvulas cardíacas estuvo presente en 29% en esta



Lesiones del corazón

misma serie⁷, los factores etiopatogénicos son depósitos de glicoesfingolípido en los lisosomas del tejido valvular, ocasionando también fibrosis y las válvulas principalmente afectadas son la mitral y aórtica.

Los pacientes afectados por la enfermedad tienen alteraciones de conducción manifestadas con bradiarritmias o taquiarritmias y han sido documentados depósitos de ceramidas en los lechos del sistema de conducción eléctrica cardíaca, los pacientes pueden exhibir susceptibilidad a taquicardias supraventriculares, bloqueos completos aurículo-ventriculares y tardíamente alargamiento del complejo QRS. Finalmente, la lesión arterial coronaria afecta a más del 50% de los pacientes homo y heterocigotos con las claras manifestaciones de do-

lor anginoso, nuevamente, los depósitos de GB3 en la pared endotelial de los vasos coronarios están infiltrados, esta lesión endotelial puede producir una obstrucción tan severa que lleve a infarto agudo de miocardio, otros factores de comorbilidad para la lesión coronaria pueden ser el hábito tabáquico, la dislipidemia e hipertensión arterial.

Manifestaciones neurológicas

En el sistema nervioso central, este almacenamiento de GB3 es de manera difusa en la vasculatura cerebral produciendo obstrucción al flujo sanguíneo y toda la sintomatología concomitante, nuevamente, todas las manifestaciones de la enfermedad están presentes en varones homocigotos y parcial, tardíamente en mujeres portadores heterocigotos^{3,4}.

Las manifestaciones vasculocerebrales afectan principalmente a la circulación posterior, produciendo ectasia de grandes y pequeños vasos y la presentación repetida de eventos cerebrovasculares



Lesiones neurológicas

en el territorio vertebro basilar puede confundir con esclerosis múltiple^{3,5}, sin embargo la presentación de los diferentes estigmas en Fabry hacen el diagnóstico diferencial rápidamente. Los síntomas cerebrovasculares inician tardíamente en cualquiera de los casos en un estudio se presentó la sintomatología a los 34 años para los hombres y 40 para las mujeres. Pacientes menores de 26 años no presentaban lesiones cerebrovasculares, pero pacientes mayores de 54 años todos tenían lesiones

vasculares, la gravedad de la lesión cerebrovascular exagera con la edad del paciente, aunque no todos los pacientes con lesión cerebral tienen sintomatología (37.5% en este estudio)⁷, en cualquier caso, lesión neurológica es de mal pronóstico para el paciente. Independientemente de estas lesiones endoteliales de la vasculatura intra craneana, otros factores de riesgo existen para que el paciente presente alteraciones a este nivel, embolismos cardíacos en pacientes con valvulopatías, dislipidemia, accidentes vasculares por hipertensión arterial, además de factores protrombóticos derivados del endotelio y en este sentido se han recomendado anticoagulantes de manera profiláctica. Estudios hechos para documentar la velocidad del flujo sanguíneo intracraneano con dopler transcraneano en este grupo de pacientes afectados con Fabry y su reversibilidad con la aplicación de la enzima han sido hechos con resultados prometedores^{3,6}

Las acroparestesias

Son parte del complejo sindromático en enfermedad de Fabry, se comentó ya sus características clínicas y que son de las mayores causas de incapacidad en esta enfermedad y que su lesión es predominantemente en disfunción de pequeñas fibras^{3,5}.

Disfunción autonómica

Incluidas anomalías en formación de lágrimas y saliva, reactividad cerebro vascular, alteración de ritmo cardíaco, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, manifestados por náusea, dolor, calambres abdominales, así como diarrea posprandial^{3,5}.

CÓMO ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de enfermedad de Fabry es muy heterogénea por los diferentes escenarios clínicos, genéticos y de actividad residual de la enzima, monocigotos, heterocigotos, variante cardíaca o portadoras sintomáticas con inactivación de cromosoma X, por estas razones, los pacientes en quienes no se conoce el antecedente heredo familiar el diagnóstico se retrasa mas de 20 años y habitualmente es hecho cuando se presenta afectación a diferentes órganos y con los estigmas cutáneos y oculares. Es por esto que en pacientes con antecedentes de dolor de origen desconocido, en manos y pies, con los factores de exacerbación

mencionados, con una pobre respuesta a analgésicos comunes deberíamos buscar otros estigmas de la enfermedad como son los angioqueratomas y cornea verticillata con las características antes descritas para localizarlos y explorarlos, por supuesto que es de suma importancia investigar los antecedentes heredo familiares para buscar muertes tempranas por enfermedad renal, cardiológica o cerebrovascular, principalmente en miembros varones de la familia. El hecho de no tener antecedentes familiares no descarta el diagnóstico de Fabry, en presencia de signos y síntomas, ya que la mutación puede aparecer “de novo”.

Una historia clínica cuidadosa y una exploración meticulosa consideramos que son los pilares fundamentales para hacer un diagnóstico presuntivo de enfermedad de Fabry, esta exploración debe incluir un análisis cuidadoso de la piel, de diferenciar lesiones maculares hiperpigmentadas (efélides), lesiones hiperqueratósicas, hiperpigmentadas, (verrugas), lesiones vasculares que desaparecen con la vitropresión en pacientes afectados de cirrosis, (telangiectasias) e incluso contra los puntos rubíes, contra los angioqueratomas definidos anteriormente y con la distribución ya mencionada. La exploración de los ojos, en retina con dilatación y anfractuosis vascular, probablemente lesiones trombóticas, la conjuntiva con vasos anfractuosis por depósitos de ceramidas, probablemente con cataratas y su característica principal que es cornea verticillata la cual es explorada con lámpara de hendidura. Si a esto sumamos las acroparestesias, tendremos un diagnóstico presuntivo cercano. Los auxiliares diagnósticos son de enorme importancia, una biometría hemática y química sanguínea completa nos permitirán conocer los parámetros bioquímicos del paciente, examen de orina y revisión del sedimento con microscopía de luz y electrónica es esencial, tanto para buscar cuerpos ovales “cruces de Malta”, como para determinar si existe proteinuria, fiel marcador de daño glomerular, así como un análisis de la capacidad de concentración urinaria para valorar tubulopatía del colector. Radiografía de tórax para valorar silueta cardíaca, electrocardiograma para valorar trastornos de conducción, hipertrofia ventricular son importantes, ecocardiografía para valorar el estado valvular, su fracción de eyección y por supuesto el grosor de las paredes de sus cavidades, estudios de conducción nerviosa, estudios que incluyan el flujo sanguíneo

cerebral, tomografía o resonancia magnética nuclear cerebral para valorar lesión de sistema nervioso central, biopsia de piel, nervio y renal deberían ser parte del análisis de estos pacientes. Finalmente, si los datos analizados hasta este momento sugieren el diagnóstico de enfermedad de Fabry ésta se corrobora con determinaciones de la actividad α -galactosidasa en plasma o leucocitos. Deberá considerarse que hay pacientes heterocigotos que tienen actividad de la enzima en niveles cercanos a lo normal y que los pacientes homocigotos tienen una actividad nula o muy cercano a nulo. En cualquier caso debe hacerse un análisis del código genético y determinar el tipo de mutación pues es la manera definitiva de establecer el diagnóstico, es de importancia relevante pues algunas mujeres en estado de portador asintomático podrán posteriormente padecer la enfermedad y si no tenemos el análisis de mutación podríamos retrasar el tratamiento o bien dejar sin estudiar a pacientes portadores que tendrán descendencia a la que potencialmente podrían afectar.

Prenatalmente se puede hacer el diagnóstico, los varones homocigotos pueden ser identificados estableciendo el fenotipo XY y determinación de la actividad de la enzima

α -GAL en vellosidades coriónicas, entre la novena y décima semana de gestación o bien posteriormente a las quince semanas de gestación haciendo esta determinación en amniocitos obtenidos por amniocentesis. Los productos de gestación de género femenino heterocigotos, en cuyos padres se conoce la mutación familiar puede establecerse el diagnóstico.

Alternativas de manejo en enfermedad de Fabry

- a.-Medidas generales o “estilo de vida” de los pacientes
- b.-Medidas farmacológicas inespecíficas
- c.-Medidas farmacológicas específicas (terapia de reemplazo enzimático) para enfermedad de Fabry, en pacientes asintomáticos
- d.-Medidas farmacológicas específicas (terapia de reemplazo enzimático) para enfermedad de Fabry, en pacientes sintomáticos.
- e.-Terapia con inhibición de sustrato
- f.-Terapia Génica

Modificación del estilo de vida

En cuanto al “estilo de vida” de los pacientes debemos considerar los factores que exacerbaban las acroparestesias; frío, calor, estrés, fiebre, alcohol,

ejercicio, fatiga, para que no se expongan a los cambios bruscos de temperatura, hacer ejercicio de manera moderada, evitar ingesta de alcohol y aunque el tabaco no tenga una firme contraindicación para la aparición y exacerbación del dolor neuropático debemos señalar que es factor de riesgo para la progresión de la nefropatía y enfermedades pulmonares.

Por supuesto que esto sería una tarea para los padres, pero que debería ser iniciada por el departamento de psicología en los padres.

Medidas farmacológicas inespecíficas

En cuanto a éstas se refieren a los medicamentos que permiten una vida sin dolor, sin lesiones dérmicas que inhibieran la vida de los pacientes, ejemplo es carbamazepina, gabapentina u otros anticonvulsivantes utilizados contra el dolor de origen neurogénico, en este sentido insistiría en este tipo de medicamentos ya que los antiinflamatorios no esteroideos pudieran exacerbar la lesión renal, tanto a nivel tubular como glomerular y su efecto terapéutico es prácticamente nulo por los componentes del dolor, por otro lado, los analgésicos de origen opiáceo no son recomendables porque los pacientes cursarán con dolor crónico, lo que generaría dependencia para este grupo de medicamentos, estos medicamentos estarían reservados para los pacientes con dolor intratable por otros medios, independientemente de su estado de afectado o de portador sintomático.

Medidas farmacológicas específicas

Terapia de reemplazo enzimático. ¿Cuándo iniciar tratamiento de reemplazo?, ¿a qué edad, en qué condiciones, con síntomas o sin ellos?, considerando que es una enfermedad crónico degenerativa, de almacenamiento lisosomal, si las acroparestesias, la cornea verticillata o los angioqueratomas están presentes, independientemente de la edad, el estado de homo o heterocigoto o de las mutaciones, el paciente ya tiene un componente muy importante de lesión celular y consideramos que ésta debería ser la indicación mas importante para el inicio de tratamiento de reemplazo, el propósito es evitar la aparición de lesiones graves a órganos como riñón, corazón o cerebro que comprometen la vida.

En este sentido, la medicina ha marcado un nuevo paradigma en el tratamiento de este grupo de pacientes, dos grupos de investigadores, uno en el Hospital Mount Sinai, Escuela de Medicina en la ciudad de New York, liderados por el doctor Robert J.

Desnick y el otro en los Institutos Nacionales de Salud en Bethesda, MD. Liderados por el doctor Raphael Schiffmann y el doctor Roscoe O Brady. Después de diferentes investigaciones para cultivar células de ovario de Hámster chino en el primer grupo y cultivo de fibroblastos humanos en el segundo grupo, ambos obteniendo a-galactosidasa a través de ingeniería genética recombinante han hecho publicaciones para documentar la seguridad y escalamiento de dosis de a-galactosidasa así como para evaluar sus beneficios terapéuticos.

Un ensayo clínico controlado publicado en junio 2001 por el Dr. Schiffmann y colaboradores valoró la seguridad y la eficacia del tratamiento enzimático en un grupo de 29 hombres homocigotos, mayores de 18 años y con diagnóstico de enfermedad de Fabry. Se analizó la disminución del dolor en pacientes tratados contra no tratados, su calidad de vida en relación con el dolor, la lesión glomerular, depuración de creatinina sérica y reducción de los niveles de glucoesfingolípidos plasmáticos, mejoró la conducción cardiaca y tuvieron incremento de peso los pacientes recibiendo α -GAL existiendo cambios estadísticamente significativos entre el grupo tratado contra el no tratado¹¹.

En julio del 2001 se publicó el trabajo del Grupo Internacional Colaborativo para el estudio de Fabry, por la Dra. Eng y el Dr. Desnick y colaboradores, en el se analizaron 58 pacientes, 56 hombres, 2 mujeres, de manera aleatorizada en dos grupos fue un estudio multicentrico y multinacional, en éstos se analizó el depósito endotelial microvascular de GL3 en biopsias renales, existieron diferencias estadísticamente significativas entre tratados y no tratados, de hecho en cualquiera de los puntos finales analizados en ambos estudios la diferencia entre tratados y no tratados fue significativa para los tratados, demostrando que la utilización de la terapia de reemplazo enzimática es un hito farmacológico en el tratamiento de la enfermedad de Fabry y que los pacientes deberían recibirla de manera regular¹⁰. Considero que aunque los resultados son exitosos el tamaño de la muestra es aun insuficiente y falta analizar a mas largo plazo el efecto de la terapia de reemplazo enzimático

Ciertamente el precio es alto en cualquier país, pero mas en nuestros países en desarrollo, el precio estimado por paciente por año (estimaciones en Europa) es de 160,000.00 dólares, pero el estudio, el análisis epidemiológico de largo plazo seguramente

serán los cánones a seguir en el futuro de esta enfermedad.

En cuanto a los pacientes que han hecho complicaciones tardías de la enfermedad como insuficiencia renal terminal y secundariamente anemia, hipertensión arterial, osteodistrofia renal la terapia sustitutiva debe ser utilizada, consideramos que los pacientes son tributarios mas de hemodiálisis que de diálisis peritoneal, por las implicaciones vasculares a nivel intraabdominal que potencialmente inhibirían la dializancia, en cuanto a anemia el uso de eritropoyetina humana recombinante y sales de hierro son justificadas, sin el riesgo de sensibilización inmunológica mediada por transfusión sanguínea que contraindicaría el trasplante renal, en cuanto a la hipertensión arterial, diferentes autores han documentado el beneficio de utilizar inhibidores de enzima convertidora o de inhibidores de receptores de angiotensina II, tanto por su efecto antihipertensivo, como por su papel renoprotector.

Los pacientes son tributarios de recibir trasplante renal, del efecto sinérgico de los inmunosupresores con la enzima faltan estudios para conocerlos, pero consideramos que una vez trasplantados los pacientes deberían continuar en tratamiento con la enzima para evitar las complicaciones a otros órganos blanco de la enfermedad.

Terapia con inhibidores de sustrato

D-threo-1-ethylendioxyphenyl-2-palmitoylamino-3-pyrrolidino-propanol (D-t-EtDO-P4) se ha utilizado como un potente inhibidor de la cintasa de glucosilceramida y valorar disminución de GL3 en ratones tratados por 3 días, existió una reducción tan importante como 55% de los niveles de GL3 en riñón, hígado y bazo³⁷, otros inhibidores de sustrato utilizados han sido 1-deoxygalactonojirimicin y 1-deoxynojirimicin pero en los cuales faltan estudios mas concluyentes, ensayos clínicos en humanos que demostraran su seguridad y eficacia³⁸.

Terapia génica seguramente será la nueva medicina en el manejo de esta y otras muchas enfermedades de origen hereditario, actualmente se están llevando a cabo estudios con esta forma de tratamiento.

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.
- 20.- Dutsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz. Small Fiber Dysfunction Predominates in Fabry Neuropathy. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19:575-586.
- 21.- MacDermot J, MacDermot K. Neuropathic Pain in Anderson-Fabry Disease: Pathology and Therapeutic Options. *European Journal of Pharmacology*. 2001;429:121-125
- 22.- Peters FPJ, Sommer A, Vermeulen A, Cheriex EC, Kho TL. Fabry's disease: a multidisciplinary disorder. *Postgrad Med J*. 1997;710-712
- 23.- Calzavara-Pinton, PG, Colombi M, Carlino A, Zane C, Gardela R, Clemente M, Facchetti F, Moro L, Zoppi N, caimi L, Barlati S, De Panfilis G. Angiokeratoma Corporis Diffusum and Arteriovenous Fistulas With Dominant Transmission in the Absence of Metabolic Disorders. *Arch Dermatol*. 1995;131:57-62
- 24.- Werninghaus K, Raab R, Palko M, Bhawan J. Punctate and Linear Angiectases. *Arch Dermatol*. 1995;131:81-86.
- 25.- Li-Min Lao, Masanobu Kumakiri, Hiroshi Mima, Hiroaki Kuwahara, Hisaya Ishida, Kazumori Ishiguro, Tomozou Fujita, Keiichi Ueda. The ultrastructural Characteristics of eccrine sweat gland in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *Journal of Dermatological Science*. 1998;18:109-117
- 26.- Dantas M, Fonseca R, Kaga T, Yannuzzi L, Spaide R. Retinal and Choroidal Vascular Changes in Heterozygous Fabry Disease. *Retina*. 2001;21:87-89.
- 27.- Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural History and Treatment of Renal Involvement in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S139-S143.
- 28.- Branton M, Schiffmann R, Sabins SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin III HA, Kopp JB. Natural History of Fabry Renal Disease. Influence of a-galactosidase A activity and Genetic Mutations on Clinical Course. *Medicine*. 2002;81:122-38
- 29.- Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal Pathology in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:S134-S138
- 30.- Erten Y, Ozdemir FN, Dermihan B, Karakayali H, Demirag A, Akkoc H. Transplantation Proceedings 1998;30:842-843
- 31.- Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martín C, Wiethoff M, Ries M, Gal A, Beck M. Cardiac Manifestations of Anderson-Fabry Disease in Heterozygous Females. *JACC*.2002;9:1668-74
- 32.- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding S, Kurosaki TT, Bild D,. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults: Echocardiographic Analysis of 4111 Subjets in the CARDIA Study. *Circulation* 1995;92:785-789
- 33.- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott P Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients with late Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407-1411
- 34.- Mitsias P, Levin SR. Cerebrovascular Complications of Fabry's Disease. *Ann Neurol*. 1996;40:8-17
- 35.- Kolodny EH, Pastores GM. Anderson-Fabry Disease: Extrarenal, Neurologic Manifestations. *J Am Soc Nephrol*.2002;13:S150-S153
- 36.- Moore DF, Altarescu G, Ling G, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, Charria-Ortiz G, Ferri R, Arai AE, Brady RO, Schiffmann R. Elevated Cerebral Blood Flow Velocities in Fabry Disease With Reversal After Enzyme Replacement. *Stroke*. 2002;33:525-531
- 37.-Abe A, Gregory S, Lee L, Killen P, Brady RO, Kulkarni A, Shayman J. Reduction of globotriaosylceramide in Fabry disease mice by substrate deprivation. *J.Clin Invest* 2000;105:1563-1571
- 38.- Naoki A, Satoshi I, Haruhisa K, Kyoko Y, Kayo Y, Atsushi K, Olivier RM, Jian-Qiang F. In vitro inhibition and intracellular enhancement of lysosomal a-galactosidase A activity in Fabry limphoblasts by 1-deoxygalactonojirimycin and its derivatives. *Eur. J. Biochem* 2000;267:4179-4186. **BM**