

## Original

## Enfermedad de Fabry: Nuevos conceptos en su historia natural, evolución y tratamiento, en relación a los hallazgos del Registro Fabry

<sup>1</sup>Politei Juan Manuel, <sup>2</sup>Cabello Juan Francisco, <sup>3</sup>Villalobos Jacobo, <sup>4</sup>Valadez Guillermo, <sup>5</sup>Loeza Antonio, <sup>6</sup>Linares Adriana, <sup>7</sup>Martins Ana Maria

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Hospital Juan Fernández, Buenos Aires, Argentina, <sup>2</sup>Laboratorio Enfermedades Metabólicas INTA, Universidad de Chile, Santiago, Chile, <sup>3</sup>Cátedra de Fisiología, Instituto de medicina Experimental. Universidad Central de Venezuela Caracas, Venezuela, <sup>4</sup>Departamento de Nefrología, Instituto Médico del Seguro Social, Obregón, México. <sup>5</sup>Genzyme Corp., Ciudad de México, México. <sup>6</sup>Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. <sup>7</sup>Centro de Referencia en Errores Innatos del Metabolismo, Sao Paulo, Brasil

### RESUMEN

La Enfermedad de Fabry es una enfermedad rara por depósito lisosomal, causada por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A. Actualmente la terapia de reemplazo enzimático es el tratamiento específico y su inicio precoz ha demostrado modificar la historia natural de la enfermedad. El Registro Fabry es un programa global, observacional y voluntario, diseñado para recolectar datos clínicos relacionados con el inicio, el progreso y el tratamiento de la enfermedad.

### Objetivo:

Evaluar la historia natural, evolución y tratamiento de la enfermedad de Fabry.

### Material y métodos:

Resultados: los síntomas comenzaron durante la infancia, 6 años en niños y 9 años en niñas. El diagnóstico ocurrió a una edad media de 25 y 32 años en hombres y mujeres respectivamente. El compromiso en mujeres fue más frecuente en comparación a lo previamente considerado. La edad media del primer accidente cerebrovascular fue de 39 años en hombres y de 45.7 en mujeres.

**Conclusión:** Este análisis de las características de la enfermedad contribuye a la creciente evidencia que la enfermedad de Fabry es una entidad de inicio en la edad pediátrica, que afecta a ambos sexos y que requiere un seguimiento multidisciplinario. Un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad logrará un mayor índice de sospecha en la comunidad médica y un diagnóstico y tratamiento temprano.

**Palabras clave:** enfermedad de Fabry - Registro Fabry - enfermedades lisosomales

### ABSTRACT

Fabry disease is an inherited lysosomal storage disease caused by deficient activity of the lysosomal

enzyme,  $\alpha$ -galactosidase A. Currently, enzyme replacement therapy (ERT) is the specific treatment and it is demonstrated that the early use of it modifies the natural history of the disease. The Fabry Registry is a global, observational, and voluntary program designed to collect clinical data related to the onset, progression, and treatment of Fabry disease.

**Objective:** To assess the natural history, evolution and treatment of Fabry disease.

### Material and methods:

Results: The first symptoms started during childhood with onset occurring at 6 years old in boys and 9 in girls. The average age of diagnosis was at 25 and 32 in male and female respectively. Women involvement was more frequent than previously thought. The average age of the first stroke was at 39 years old in males and 45.7 in females. Conclusion: This analysis of the characteristics of the disease contributes to the growing evidence that Fabry disease starts at childhood, affects both genders and requires a multidisciplinary follow up. An improvement in the knowledge of the natural history of the disorder will get a better rate of suspiciousness in the medical community and an earlier diagnosis and treatment.

**Key Words:** Fabry disease - Fabry Registry - Lysosomal diseases

### Enfermedad de Fabry:

Nuevos conceptos en su historia natural, evolución y tratamiento, en relación a los hallazgos del Registro Fabry

### Introducción:

En 1898 los doctores William Anderson en Inglaterra

y Johannes Fabry en Alemania describieron los síntomas de lo que hoy conocemos como Enfermedad de Fabry o Anderson-Fabry (EF) <sup>(1,2)</sup>. La EF es una enfermedad rara por depósito lisosomal, con herencia ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A <sup>(3)</sup>. La falta de esta enzima, resulta en el acúmulo de glicoesfingolípidos, como el globotriaosilceramida (GL-3) preferentemente, en células endoteliales, periteliales, glomerulares, tubulares, musculares lisas de los vasos sanguíneos, ganglios de la raíz dorsal y otras estructuras del sistema nervioso central y periférico <sup>(4,5)</sup>. Es la segunda enfermedad de depósito en frecuencia, después de la Enfermedad de Gaucher. La EF está distribuida en todo el mundo, con una incidencia que varía entre 1/40.000 hombres <sup>(4)</sup> y 1/117.000 nacidos vivos <sup>(6)</sup>.

La variante clásica de la enfermedad presenta durante la niñez: dolor neuropático en manos y pies (clásicamente llamadas acroparestesias), que puede verse exacerbado por los cambios de temperatura y fiebre generando las llamadas "crisis Fabry"; dolores cólicos abdominales asociados a diarrea, náuseas, mala absorción intestinal y saciedad postprandial inmediata <sup>(7)</sup>. La falta de sudoración (hipo/anhidrosis), se encuentra asociada a intolerancia al frío y calor. Los depósitos de GL-3 en córnea pueden encontrarse antes de la primer década de vida y conforman un patrón característico denominado córnea verticilada <sup>(8)</sup>. Por último, se puede objetivar hipoacusia neurosensorial súbita en esta etapa de la vida <sup>(9)</sup>. Durante la adolescencia se suman lesiones cutáneas llamadas angioqueratomas, que se localizan habitualmente a nivel periumbilical, genital y raíces de muslos <sup>(4)</sup>. Llegada la vida adulta se presentan las complicaciones que llevan indefectiblemente a una muerte prematura: insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebro-vasculares (ACV) <sup>(4)</sup>.

La insuficiencia renal es la causa de muerte primaria en los pacientes con EF. Previo al advenimiento del tratamiento dialítico la edad media de muerte era 41 años para los hombres <sup>(10)</sup>. En la actualidad la diálisis y el tratamiento farmacológico antiproteinúrico han podido llevar la edad promedio de muerte a 55 años en el 50% de los pacientes varones (hemicigotas). Los diagnósticos diferenciales de la EF a tener en cuenta son: esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, fiebre reumática, enfermedad celíaca, intestino irritable, intolerancia a la lactosa, porfiria, espondilitis anquilosante, síndrome de Raynaud, fibromialgia, nefroesclerosis hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica, vasculitis cerebral y trastornos psiquiátricos, pre-

dominadamente depresión <sup>(4)</sup>.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se basa en la demostración de la deficiencia o ausencia en la actividad de  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma, leucocitos o fibroblastos cultivados <sup>(3)</sup>. Actualmente se cuenta con el diagnóstico enzimático en gotas de sangre en papel de filtro <sup>(11)</sup>. 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 la enfermedad. En mujeres, la actividad enzimática no es un indicador confiable, ya que puede encontrarse dentro de valores normales, por lo que se debe recurrir al estudio genético <sup>(12)</sup>. La Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) es el tratamiento específico y consiste en la administración exógena y periódica, por vía endovenosa, de la enzima lisosomal deficiente <sup>(13,14)</sup>. Otras TRE también están disponibles para distintas enfermedades lisosomales como la enfermedad de Gaucher, mucopolisacaridosis tipo I, II, VI y la glucogenosis tipo II <sup>(4)</sup>. Debido al avance en las técnicas diagnósticas y a la disponibilidad de la TRE, esta patología ha generado la necesidad de un manejo multidisciplinario, principalmente comprendido por neurólogos, oftalmólogos, nefrólogos, cardiólogos, otorrinolaringólogos, pediatras, genetistas y dermatólogos <sup>(15)</sup>.

El Registro Fabry (RF) es un programa global, observacional y voluntario, diseñado para recolectar datos clínicos relacionados con el inicio, el progreso y el tratamiento de la EF. El objetivo del RF es la recolección de datos basales y longitudinales de todos los pacientes con esta enfermedad. Estos datos mejoran el conocimiento de la enfermedad en hemicigotas y heterocigotas, definen el espectro clínico y el compromiso orgánico, así como brindan una estructura para el monitoreo a largo plazo de la efectividad y seguridad de los potenciales tratamientos, incluyendo la TRE.

**Objetivo:** Evaluar la historia natural, evolución y tratamiento de la EF, así como la utilización de la TRE en los diferentes grupos etarios, en base a los datos del RF.

#### **Materiales y métodos.**

El RF es un programa global para la evaluación y el seguimiento de la EF que compila datos de la práctica clínica habitual recolectados de un grupo heterogéneo

de pacientes. Los datos, retrospectivos y prospectivos, son volcados a la base de datos usando un programa o una planilla reporte on-line. Una guía mínima recomendada para evaluación de los pacientes se encuentra disponible para los médicos participantes y actúa como algoritmo en el manejo y seguimiento de la enfermedad (tabla 1).

Los médicos participantes tienen acceso a un reporte que provee datos longitudinales que ordena y facilita la evaluación de sus propios pacientes incluyendo el curso clínico. La base de datos, confidencial y anóni-

ma, es mantenida por Genzyme Corporation. El contenido, análisis y resultados del registro son evaluados por un consejo asesor independiente.

Este consejo está representado por un grupo de expertos en la EF. Ellos guían el desarrollo de instrumentos para la recolección de datos, han definido una guía mínima para evaluación de los pacientes, proveen normas para el uso de los datos relacionados al registro (para su análisis y publicaciones) y sirven como un soporte educacional para los centros que tratan pacientes en las diferentes comunidades. El consejo

**Tabla 1:** Guía mínima recomendada para evaluación de los pacientes

	Todos los Pacientes	Pacientes sin TRE		Pacientes con TRE		
	Visita inicial	Cada 12 Meses	Al Momento de un Evento	cada 6 meses	cada 12-24 Meses	Al Momento de un Evento o Cambio de Terapia
<b>General</b>						
Demográficos	X					
Actividad Enzimática	X					
Genotipo	X					
Diagnostico	X					
Historia Clínica	X	X			X	
Examen Físico	X					
<b>Valoración Clínica Enfermedad de Fabry (a)</b>						
Cerebrovascular- TIA	X	X	X	X		X
Neurología - Sudoración, Intolerancia Calor/ Frio	X	X		X		
Gastroenterología	X	X		X		
Cardiología - ECO (b), ECG (b)	X	X	X	X	X	X
Renal - Diálisis, trasplante	X	X	X	X		X
Dermatología	X	X		X		
Respiratorio - Espirometría	X	X	X	X		X
Oftalmología	X	X	X		X	X
<b>Signos Vitales y Pruebas de Laboratorio</b>						
Altura/ Peso	X	X	X	X		X
Tensión arterial	X	X	X	X		X
Creatinina Sérica y urea	X	X	X	X		X
Proteinuria (c)	X	X	X	X		X
IFG (d)	X	X	X	X		X
<b>Pruebas Especializadas</b>						
GL-3 en Plasma	Muestra de Plasma para prueba de GL-3 deben ser tomadas antes de la primera infusión, luego cada 3 meses por los primeros 18 meses de tratamiento, luego en adelante, cada 6 meses					
Prueba de Anticuerpos	Muestra de Suero para pruebas de IgG deben ser tomadas antes de la primera infusión, luego cada 3 meses por los siguientes 18 meses de tratamiento, luego cada 6 meses hasta confirmar un resultado negativo, y luego en forma anual					
Prueba Inmune Compleja	Si hay signos y síntomas de inmunocomplejos, realizar valoraciones apropiadas para inmunocomplejos, tales como los métodos de Raji C1q serán tomadas, en consulta con el oficial de seguridad de Genzyme					
<b>Dolor/ Calidad de Vida (QOL)</b>						
Encuesta de Salud SF-36	X	X		X		X
Inventario Breve de Dolor BPI (Formulario corto)	X	X		X		X
Modelo de Medición PedsQL	X	X		X		X
Estado Terapia de Reemplazo Enzimático	X			X		X
Reporte de Eventos Adversos	Control permanente/ continuo con reporte al departamento de Farmacovigilancia de Genzyme.					

a. Se relaciona a una serie de preguntas de síntomas específicos de Fabry que se delinearán en el CRF anexo. La Evaluación Clínica representa la evaluación de las manifestaciones más importantes y relacionadas a Fabry, permitiendo categorizar la progresión de la enfermedad a lo largo de la vida. Los médicos determinarán la frecuencia con la que estas evaluaciones deben realizarse de acuerdo a las necesidades individuales de los pacientes.

b. El ECO y ECG se recomiendan en pacientes > 35 años de edad cada dos años.

c. En muestra de orina de 24 horas para medición de albúmina, proteínas, creatinina, urea y otros.

d. IFG puede ser estimada usando ecuaciones como la ecuación de MDRD para adultos y la fórmula de Schwartz para niños.

e. Idealmente, las evaluaciones del dolor, calidad de vida, y relacionadas a la salud deben ser realizadas al inicio y cada 6 meses..

asegura que el registro está conducido acorde a los principios de inclusión, transparencia, objetividad y comprensibilidad.

Todos los profesionales que traten o realicen el seguimiento de pacientes con EF son potenciales para unirse al RF. Los centros participantes obtienen una aprobación por su comité de ética local, que incluye el protocolo y el formulario de autorización del paciente brindado en el idioma local acorde a las respectivas legislaciones. Todos los procedimientos son aprobados acorde al US Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), la European Union Data Privacy Directive entre otras.

Todos los pacientes con diagnóstico confirmado de EF (deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma o leucocitos en el caso de los hombres, o deficiencia de alfa galactosidasa A y/o mutación en el gen de la misma enzima en mujeres) son elegibles para ser enrolados en el RF, independientemente de la terapia que reciban. La participación es voluntaria y los pacientes deben leer y firmar una planilla de autorización de RF (Consentimiento Informado).

A los profesionales participantes del registro se les solicita enviar voluntariamente los datos según la guía mínima recomendada para evaluación de los pacientes (tabla 1). La evaluación incluye la obtención de datos históricos, evaluaciones de laboratorio y procedimientos de seguimiento cerebrovascular, cardíaco, renal, oftalmológico, gastroenterológico, dermatológico, y manifestaciones dolorosas; como así también, de calidad de vida. Los profesionales participantes pueden usar esta guía completando una sección de información básica y ampliar las evaluaciones acorde al criterio e indicaciones médicas individuales de cada paciente, respetando el seguimiento longitudinal recomendado.

Las variables están resumidas usando métodos estadísticos descriptivos, que incluyen media, desvío Standard (SD), mediana y rango. Los datos categóricos se resumieron usando frecuencias y distribuciones. Los datos fueron considerados significativos cuando presentaban una  $p < 0,05$ . Todo el análisis de los datos se realizó usando el programa estadístico SAS versión 8.2 (SAS Institute, Cary, NS, USA)

## Resultados

A finales del año 2008, el RF había recolectado datos de 3030 pacientes, incluyendo casi igual número de hombres y mujeres, como se muestra en la tabla 2. En ese momento el 89% de los hombres y el 90% de las

mujeres eran adultos ( $\geq 18$  años de edad). La mayoría de los pacientes (en ambos géneros) eran caucásicos e informaron tener uno o más de un miembro de la familia diagnosticado con EF. Los datos demográficos, distribuidos por regiones (tabla 2), mostraron que la mayoría fueron enrolados en Europa (45%) y Estados Unidos (41%), con un porcentaje menor en Latinoamérica (8%) y Asia (5%). Actualmente el RF cuenta con datos de pacientes de 41 países participantes.

En un promedio el diagnóstico de la enfermedad en los hombres se realizó a una edad media de 25 años y en las mujeres a los 32 años. Del total de 3030 pacientes, 1790 (59%) se encontraban recibiendo TRE. De este grupo de pacientes tratados, el 89% recibía agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation). Del análisis de género se obtuvo que el 84% de hombres y el 36% de las mujeres (ambos adultos) se encontraban bajo TRE. Esta misma diferencia en género fue evidente en el grupo pediátrico tratado en forma global. Para agosto del 2008 se reportó que 75 de 1422 hombres (5.27%) y 12 de 1426 (0.84%) mujeres en el RF habían muerto. Este análisis corresponde a todos los pacientes, sin relación con el momento del inicio de la TRE. La edad media de muerte fue 54.3 años en los hombres y 62 años en las mujeres. Se contó con datos sobre la causa de muerte en total de 56 hombres y 10 mujeres. Las enfermedades cardiovasculares constituyeron las causas más comunes de muerte en ambos sexos, 30/75 en hombres (40%) y 5/12 en mujeres (41.7%) (tabla 3). La edad media de muertes asociadas a enfermedades cardiovasculares fue de 55.5 años en hombres y 66 años en mujeres. El 81.3% de los pacientes que murieron estaban recibiendo TRE, conociendo que el inicio de la terapia fue tardío en todos los casos, con una duración media de tratamiento de 12 meses en hombres (0.1 a 7.3 años) y 4 meses en mujeres (0.1 a 2.8 años). Consideramos comienzo tardío de la TRE cuando un paciente presenta compromiso renal, cerebro vascular o cardíaco. Los pacientes fallecidos habían sido diagnosticados a una edad media mucho mayor que en los casos vivos (40 versus 24 años en hombres y 55 versus 33 años en mujeres).

De una revisión de 352 pacientes pediátricos enrolados en el RF (16), la edad media global fue de 12 años, presentando ya el 77% de los niños y el 51% de las niñas sintomatología clásica de la enfermedad. La edad de inicio de los síntomas en los varones fue de 6 años y de 9 años en las niñas. El dolor neuropático se informó más frecuentemente en los varones (59%) que en las niñas (41%,  $p < 0.001$ ), con un inicio más temprano en los varones a una edad mediana de inicio de

**Tabla 2:** datos demográficos de pacientes en el Registro Fabry

	Total Global		Estados Unidos		Europa		America Latina		Asia	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<b>Numero enrolado, N</b>	1509	1521	618	630	663	712	127	115	101	64
<b>Edad Actual (años)</b>										
n	1508	1520	617	629	663	712	127	115	101	64
Media (DE)	38.2 (15.31)	42.2 (17.50)	37.6 (16.05)	42.4 (17.62)	39.9 (14.95)	42.5 (17.39)	35.1 (13.54)	39.5 (17.39)	35.5 (13.88)	41.3 (17.63)
Mediana	39.0	43.0	40.0	44.0	41.0	43.0	34.0	40.0	37.0	43.5
Rango	(2.0,84.0)	(0.0,88.0)	(2.0,83.0)	(1.0,84.0)	(5.0,84.0)	(3.0,88.0)	(7.0,75.0)	(5.0,83.0)	(8.0,68.0)	(0.0,81.0)
<b>Distribución Edad Actual, n (%)</b>										
Edad ≥18 años	1347 (89)	1374 (90)	536 (87)	564 (90)	607 (92)	653 (92)	113 (89)	100 (87)	91 (90)	57 (89)
Edad <18 años	161 (11)	146 (10)	81 (13)	65 (10)	56 (8)	59 (8)	14 (11)	15 (13)	10 (10)	7 (11)
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>										
n	1486	1460	609	595	654	695	122	108	101	62
Media (DE)	26.9 (16.01)	33.0 (17.89)	24.8 (16.15)	31.5 (18.18)	28.5 (16.46)	34.3 (17.60)	28.7 (13.39)	33.8 (17.51)	25.9 (13.61)	32.2 (18.20)
Mediana	25.0	32.0	23.0	31.0	27.5	33.0	27.5	34.5	23.0	31.5
Rango	(0.0,81.0)	(0.0,80.0)	(0.0,79.0)	(0.0,78.0)	(0.0,81.0)	(0.0,80.0)	(2.0,62.0)	(0.0,77.0)	(1.0,61.0)	(0.0,68.0)
<b>Etnia, n (%)</b>										
Caucásicos	1145 (76)	1210 (80)	470 (76)	481 (76)	591 (89)	642 (90)	31 (24)	39 (34)	53 (52)	48 (75)
Negros	31 (2)	23 (2)	22 (4)	19 (3)	5 (0.8)	2 (0.3)	4 (3)	2 (2)	0	0
Hispanos	117 (8)	100 (7)	49 (8)	50 (8)	2 (0.3)	0	66 (52)	50 (43)	0	0
Asiáticos	56 (4)	19 (1)	2 (0.3)	2 (0.3)	12 (2)	7 (1.0)	0	0	42 (42)	10 (16)
Otros	53 (4)	35 (2)	19 (3)	19 (3)	14 (2)	7 (1.0)	19 (15)	7 (6)	1 (1.0)	2 (3)
Desconocido/No Reportado	107 (7)	134 (9)	56 (9)	59 (9)	39 (6)	54 (8)	7 (6)	17 (15)	5 (5)	4 (6)
<b>¿Fabry en la familia?</b>										
Si	1166 (77)	1306 (86)	496 (80)	551 (87)	500 (75)	603 (85)	104 (82)	98 (85)	66 (65)	54 (84)
No	169 (11)	48 (3)	55 (9)	20 (3)	81 (12)	26 (4)	11 (9)	0	22 (22)	2 (3)
Desconocido/No reportado	174 (12)	167 (11)	67 (11)	59 (9)	82 (12)	83 (12)	12 (9)	17 (15)	13 (13)	8 (13)

**Tabla 3:** causas de muerte en el Registro Fabry

Causa de Muerte	Hombres muertos (N=75)		Mujeres muertas (N=12)	
	Numero de muertes, n%	Edad Mediana al momento de la muerte (años)	Numero de muertes, n%	Edad Mediana al momento de la muerte (años)
Cardiovascular	30 (40.0)	55.5	5 (41.7)	66.0
Desconocido o No Reportado	19 (25.3)	53.8	2 (16.7)	56.0
Cerebrovascular	7 (9.3)	49.3	1 (8.3)	56.7
Renal	6 (8.0)	55.5	1 (8.3)	74.3
Infección	5 (6.7)	42.2	0	-
Gastrointestinal	3 (4.0)	44.9	0	-
Cáncer	2 (2.7)	61.1	3 (25.0)	63.3
Respiratorio	1 (1.3)	71.5	0	-
Suicidio	1 (1.3)	31.2	0	-
Otros*	1 (1.3)	47.9	0	-

Dos varones y una mujer en el Registro Fabry muertos, fueron excluidos de estos datos, por no reportarse la fecha de muerte

\* Un varón murió por complicaciones relacionadas a una cirugía de cadera.

7 años, comparado con 9 años en las niñas ( $p < 0.05$ ). El dolor neuropático se cuantificó por medio del inventario breve de dolor (BPI), el cual lo valora en una escala de 0 a 10, donde 0 representa ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable. Se contó con estos datos para 45 pacientes entre las edades de 12 a 18 años; 32% de los varones consideraron presentar un dolor entre 8 y 10 del BPI, comparado con solo 3.4% de las mujeres.

Los síntomas que siguieron en frecuencia al dolor fueron las manifestaciones gastrointestinales en un 18%, informadas con mayor frecuencia en los varones, a una edad más temprana que en las niñas. Los valores de talla y peso en los varones estuvieron por debajo del percentilo 50, mientras que las niñas se mantuvieron por encima de ese valor. La presencia de angioqueratomas fue más frecuente entre los varones (20%) que entre las niñas (8%,  $p < 0.05$ ). En el mismo reporte se observó que 2 de los 144 pacientes para quienes se contaba con información de su Índice de Filtrado Glomerular (IFGe) presentaban enfermedad renal crónica estadio 2 y un paciente presentaba enfermedad renal crónica estadio 3, demostrando que pacientes pediátricos pueden presentar disfunción renal importante. En lo que respecta al sistema cardiovascular se identificaron un número considerable de anomalías cardíacas en ambos géneros. Tres niños presentaban hipertrofia ventricular izquierda (un varón y dos niñas). Nueve niños presentaron arritmias durante el periodo de historia natural, incluyendo 7 varones y 2 niñas, a la edad de 12 años.

Wilcox y col.<sup>(17)</sup>, describieron los resultados del análisis de 1077 mujeres enroladas en el RF. El 69.4% de las pacientes presentaron síntomas y signos típicos de la enfermedad. La edad media al inicio de los síntomas fue de 13 años, y aunque el 84.1% de ellas tenía antecedentes familiares de la enfermedad, el diagnóstico se realizó a una edad media de 31 años. Hasta el 20% de la población estudiada presentó compromiso severo cardíaco, renal y/o cerebrovascular, a la edad media de 46 años. Un total de 638 mujeres tenían datos completos para estimar el IFGe; de ellas el 62.5% presentó un IFGe  $< 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y un 19% evidenció un IFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Se hallaron valores de proteinuria  $\geq 300$  mg/día en un 39% de los casos y un 22% mostró valores mayores a 1 gr/día. La escala de calidad de vida (SF-36) mostró deterioro a edades mayores que los hombres, aunque ambos géneros evidenciaron caídas en las escalas luego de la tercera década de vida.

Recientemente Ortiz y col<sup>(18)</sup>, realizaron un análisis

retrospectivo cruzado de la historia natural del IFGe, albuminuria y proteinuria en 1262 pacientes adultos (585 hombres, 677 mujeres) del RF. Como resultado se evidenció que el 28% de los hombres (en edades entre 20-79 años) y el 13% de las mujeres (en edades de 20-82 años) tenían enfermedad renal crónica (ERC) con un IFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Se demostró proteinuria ( $> 300$  mg/24 h) en 43% y 26% de hombres y mujeres con estadio 1 de ERC respectivamente, y las proporciones fueron crecientes a mayor compromiso renal. Sin embargo, el 11% de hombres y el 28% de las mujeres con IFGe  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> tenían proteinuria  $< 300$  mg/24h. De los pacientes con IFGe  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> sin proteinuria manifiesta ( $n=93$ ), el 55% en el caso de los hombres y el 35% en las mujeres tenían sólo albuminuria  $> 30$  mg/24 h.

Sims y col<sup>(19)</sup>, publicaron los resultados de 2446 pacientes incluidos en el RF en relación a la presencia de ACV, sin incluir los pacientes que recibían TRE. Se reportaron 138 pacientes con ACV, incluyendo 86 de 1243 hombres (6.9%) y 52 de 1203 mujeres (4.3%). La edad media al primer ACV fue de 39 años para los hombres y de 45.7 años para las mujeres. La mayoría de los pacientes (71% de hombres y 77% de mujeres) no habían experimentado un evento renal o cardíaco antes de su primer ACV. Cabe destacar que el 50% de los hombres y el 38% de las mujeres reportaron su primer ACV antes de que fueran diagnosticados con EF. Estos hallazgos están en relación a publicaciones previas donde el compromiso cerebrovascular puede manifestarse desde la segunda década de la vida<sup>(20)</sup>.

Respecto a los factores de riesgo, el género fue analizado específicamente entre los 138 pacientes con ACV. Porcentajes similares de pacientes masculinos y femeninos reportaron antecedentes de accidentes isquémicos transitorios (37% y 35%, respectivamente). Los hombres con ACV reportaron historia de arritmia cardíaca en mayor frecuencia que las mujeres (36% versus 27%, respectivamente), mientras que en hipertensión arterial (HTA) el resultado fue inverso, donde las mujeres reportaron un 62% y los hombres solo en un 48%.

### Discusión:

Los datos longitudinales del RF han permitido evaluar muchos aspectos en relación a la historia natural de la enfermedad, así como su progresión en la población que recibe TRE. En un primer reporte donde se evaluaron los datos del RF<sup>(21)</sup>, se pudieron apreciar varios aspectos importantes como la edad de inicio de los síntomas, edad de diagnóstico, eventos clínicos e

iniciación de la terapia; permitiendo comparar la evolución de la enfermedad entre géneros e incluso entre rangos de edad.

Actualmente dos TRE están comercialmente disponibles para el tratamiento de la EF<sup>(13,14)</sup>: agalsidasa beta (Genzyme Corporation) y agalsidasa alfa (Shire, HGT, Inc). La agalsidasa alfa no ha sido aprobada para su comercialización en los Estados Unidos de América<sup>(22)</sup>.

El diagnóstico tardío fue el factor común entre los pacientes que presentaron manifestaciones renales, cardíacas, cerebrovasculares e incluso la muerte, en comparación con los pacientes que no reportaron estas complicaciones. Esto es congruente con la evidencia actual que sugiere que un diagnóstico temprano y un inicio precoz de la TRE es mandatorio para una óptima evolución<sup>(14,23,24)</sup>.

El RF demostró que los síntomas comenzaron durante la infancia<sup>(16)</sup>, donde los pacientes masculinos comenzaban a una edad promedio de 6 años mientras que las mujeres niñas se detectaban a una edad promedio de 9 años. Sin embargo el diagnóstico ocurrió mucho después; a una edad media de 25 años en pacientes masculinos y 32 años en pacientes femeninos. El dolor neuropático, fue el síntoma más común en esta población de 352 pacientes<sup>(16)</sup> y se caracterizó por ser un dolor importante demostrado por medio del BPI. Estos datos resaltan la importancia de un mejor manejo del dolor en niños con EF.

La naturaleza de los síntomas de la EF es comparable en mujeres y hombres, con el 60-70% de mujeres que reportan síntomas típicos de la enfermedad<sup>(17)</sup>. En una cohorte de mujeres con EF<sup>(25)</sup>, se reportó que el 30% manifestó múltiples síntomas graves de la enfermedad, con el 70% presentando dolor neuropático significativo con una mayor prevalencia a la reportada anteriormente en la literatura. Estos hallazgos ponen en evidencia que el compromiso en mujeres es más frecuente en comparación a lo previamente considerado y que en muchos casos pueden manifestar su deterioro con la misma gravedad de los hombres. El RF hace evidente este contraste donde el 84% de los pacientes varones identificados han recibido o reciben TRE, mientras que solo el 36% de las mujeres están bajo tratamiento. Esta diferencia es más pronunciada en la población pediátrica, donde el 53% de los pacientes masculinos reciben TRE y solo el 10% de las mujeres están en tratamiento.

El espectro de la enfermedad renal no había sido bien definido, especialmente en las heterocigotas. Por medio del RF se ha descrito que el compromiso renal

en la EF es muy prevalente y heterogéneo<sup>(18)</sup>. La proteinuria es una complicación temprana, pero puede no ser manifiesta en pacientes con enfermedad renal avanzada. Estos análisis, los cuales incluyen más mujeres que hombres, confirman que una proporción significativa de mujeres sufren compromiso renal de moderado a severo, avalando los datos previamente obtenidos por el RF.

Es de interés, que los pacientes que presentaron ACV reportaron el inicio de la enfermedad a una edad más avanzada que aquellos que no lo presentaron, para ambos géneros<sup>(19)</sup>. Los hombres que presentaron un ACV, reportaron sus primeros síntomas clásicos a una edad mediana de 11.1 años, comparado con 9.6 años en varones que no presentaron ACV ( $P < 0.02$ ). En el caso de las mujeres que presentaron compromiso cerebrovascular, la edad mediana de presentación de síntomas iniciales fue de 24 años comparado con 14.6 años en las mujeres que no lo reportaron ( $P < 0.06$ ).

La mayor parte de los pacientes presentó su primer ACV entre las edades de 20 y 50 años. Al igual que lo observado con otros síntomas de la enfermedad, los varones presentaron un ACV a una edad más temprana que las mujeres. Cuando se compara la edad media de la presentación del primer ACV en los pacientes con EF y la población general, se observa que en los primeros fue a una edad considerablemente menor, donde la mediana para los hombres fue de 39.8 años comparado con los 76 años de la población general, y para las pacientes fue de 45.7 años comparado con 81 años de la población general. Estos datos son comparativos para los ACV ocurridos entre 1990 y 2004<sup>(25)</sup>. De estos 138 pacientes con ACV, 93 pacientes (67.4%) también reportaron haber presentado un evento renal o cardíaco. Los tres factores de riesgo más importantes, asociados a ACV en estos pacientes fueron: ataques isquémicos transitorios, arritmias cardíacas e HTA.

Un total de 18 de 47 mujeres (38.3%) y 43 de 86 varones (50%) presentaron su primer ACV incluso antes de tener el diagnóstico de EF. Entre estos 61 pacientes, el periodo medio desde su primer ACV hasta la edad de diagnóstico fue de 4.8 años. Esto ilustra la necesidad del diagnóstico temprano antes de que ocurran las manifestaciones cardíacas y renales de la enfermedad y debe ser una de las causas a descartar en los casos de ACV en jóvenes, aún sin evidencia de compromiso sistémico de EF.

No obstante, es importante reconocer ciertas limitaciones asociadas con esta clase de recolección de datos voluntaria y observacional. Dentro de estas li-

mitaciones se destaca, entre otras situaciones, que los pacientes del registro no son aleatorizados en grupos bajo tratamiento y no bajo tratamiento. Además, los pacientes bajo tratamiento con frecuencia tienen una enfermedad más grave que los pacientes no tratados, lo cual puede resultar en una tendencia inherente. Estos y otros factores deben ser considerados al evaluar los datos del registro.

### Conclusión:

Este análisis de las características de la enfermedad contribuye a la creciente evidencia que la EF es una entidad de inicio en la edad pediátrica, que afecta a ambos sexos y que requiere un seguimiento multidisciplinario.

Un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad logrará un mayor índice de sospecha en la comunidad médica y un diagnóstico y tratamiento temprano

### Bibliografía:

- Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermat* 1898; 1: 113-117.
- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph* 1898; 43: 187-200.
- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med*. 1976; 276: 1163-1167.
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: MacGraw-Hill; 2001: 3733-3774.
- Kolodny EH, Pastores GM. Anderson-Fabry disease: Extrarenal, Neurologic Manifestations. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 150-153.
- Meikle PJ, et al. Prevalence of lysosomal disorders. *JAMA* 1999; 28: 1249-1254.
- Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr*. 2004;144 (5 Suppl):S20-6.
- Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005; 33: 164-8.
- Malinvaud D, Avan P, Germain DP, Benistan K, Bonfils P. The cochlea in Fabry disease: a sensorineural hearing loss model of vascular origin?. *Rev Med Interne*. 2006; 27: 527-31
- Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 Suppl 2:S139-43
- Chamoles NA, Blanco M, Gagilo D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2001; 308: 195-196.
- Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 27: 2082
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-2749.
- Eng CM, Gurrón 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.
- Desnick, 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.
- Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008; 64: 550-5
- Wilcox WR, Oliveira J, Hopkin R, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2008; 93: 112-28.
- Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1600-7.
- Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009; 40: 788-94.
- Politei JM, Capizzano A. Magnetic Resonance Image findings in five young patients with Fabry disease. *The Neurologist* 2006;12: 103-105
- Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30: 184-92.
- 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: 1167-76
- 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.
- 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.
- 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.
- Carandang R, Seshadri S, Beiser A, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA*. 2006; 296: 2939-46

Recibido en su forma original: 30 de julio de 2009

En su forma corregida: 24 de septiembre de 2009

Aceptación Final: 07 de octubre de 2009

Dr. Juan Manuel Politei

Departamento de Neurología. Hospital Juan Fernández  
Cervino 3336

(1426AGP) Buenos Aires - Argentina

Tel: 54-11-04808-2600

e-mail: jpolitei@hotmail.com

### Declaración de conflicto de interés:

Los autores son miembros del comité asesor del RF en Latinoamérica y reciben honorarios por este servicio por parte de Genzyme Corporation.