

Artículo de Revisión

Evolución del conocimiento de la enfermedad de fabry: Una perspectiva multidisciplinaria a 9 años de la terapia de reemplazo enzimático

Juan Manuel Politei

Servicio de Neurología, Hospital Juan Fernandez. Buenos Aires, Argentina.

En 1898 Johannes Fabry en Alemania y William Anderson en Inglaterra describieron por vez primera, en forma separada, 2 pacientes con angioqueratomas corporales difusos ^(1,2). El primer autor pudo seguir la evolución de su paciente por casi treinta años, mientras que Anderson solo realizó un reporte de su paciente, aunque a diferencia del primero, describió algunos signos y síntomas ajenos a la dermatología. Estos hallazgos serían informados por Fabry en un segundo reporte. Johannes Fabry nació en Jülich (Alemania) en 1860, inició sus estudios médicos en Bonn y al finalizar su formación médica general había decidido ser cirujano; desafortunadamente un accidente derivó en la amputación de su pierna derecha lo que lo llevó a reconsiderar su especialidad. Dedicado ya a la dermatología, fue médico asistente en la Royal Prussian University Clinic en Bonn desde 1884 a 1889, para ser luego director de la Clínica de Dermatología de Dortmund hasta el año 1928. Falleció en esa ciudad en 1930. En 1898 estudió y publicó un caso de angioqueratoma corporal difuso, que se transformaría con los años en lo que definimos hoy como Enfermedad de Fabry (EF). Por otro lado William Anderson nació en Londres en 1842, desarrolló su práctica médica principalmente en el Hospital Saint Thomas, fue profesor de anatomía, cirujano y por último en 1860 se volcó a la dermatología. Debido a su muerte prematura en el año 1900, su nombre perdió el reconocimiento merecido, aunque en algunos reportes actuales su apellido persiste, por lo que recomendamos realizar las búsquedas bibliográficas como enfermedad de Anderson-Fabry también.

Once años después del primer reporte los neurólogos empezamos a relacionarnos a esta patología con la primera descripción de los síntomas neuropáticos y cerebrovasculares por parte de Steiner y Voerner ⁽³⁾. Los hallazgos cardiológicos, oftalmológicos y el patrón de herencia fueron reportados en 1925 por

Weicksel ⁽⁴⁾, mientras que la primera descripción de autopsia se realizó en 1947 por Ruiten ⁽⁵⁾, donde se evidenció y relacionó a la vasculopatía como característica y patognomónica. Pocos años después se describieron nuevas autopsias y en 1950 se caracterizó como un glicosfingilípido, al material birrefringente en luz polarizada que se había definido como hallazgo patológico característico ⁽⁶⁾. Durante los primeros años de la década del cincuenta se reportaron varias series de pacientes, lo que fue caracterizando a la variante clásica de la enfermedad ⁽⁷⁻⁹⁾.

En 1958 Ruiten reporta que sólo los hombres estaban afectados en carácter hemicigotas (10), pero Colley el mismo año demuestra compromiso también en las mujeres ⁽¹¹⁾.

En 1965 Hashimoto ⁽¹²⁾ describe que los acúmulos lipídicos estaban en estructuras internas de las células, posiblemente en los lisosomas. El concepto de enfermedad ligada al cromosoma X es sugerido por Dempsey ⁽¹³⁾ y el mismo año lo confirma Opitz ⁽¹⁴⁾.

Brady ⁽¹⁵⁾ reporta el hallazgo de la enzima deficitaria (alfa-galactosidasa A) en 1967, lo que generó las bases del concepto de terapia de reemplazo enzimático (TRE) que conocemos al día de hoy.

Uno de los precursores de esta terapia fue Desnick ⁽¹⁶⁾ cuando en 1972 reporta una parcial corrección del déficit enzimático por medio de trasplante renal. A pesar de esta situación en 1975 se consideró que la EF no merecía ser tratada con reemplazo renal, por su mala evolución a largo plazo ⁽¹⁷⁾.

Desde los inicios de los ensayos terapéuticos en 1998 con TRE, esta enfermedad recobró el interés por parte de los diferentes especialistas, como pediatras, neurólogos, nefrólogos, cardiólogos, dermatólogos, oftalmólogos y otorrinolaringólogos. Estamos notando con satisfacción el ingreso de psicólogos y psiquiatras a este grupo multidisciplinario, en base al aumento de las publicaciones referentes al compro-

miso psicopatológico de los pacientes con EF⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Ya en el año 2001 con la aprobación de la TRE (Fabrazyme®, Genzyme Corp. y Replagal®, Shire Inc) empezamos nuestra experiencia en Argentina, a la par de otros países^(21,22). La aprobación en el 2003 de la Agalsidasa beta (Fabrazyme®) por la FDA en Estados Unidos, asociada a las conclusiones por este organismo brindadas⁽²³⁾, en cuanto a la comparación de la eficacia de ambas TRE, llevó a que desde ese mismo año empezáramos nuestra experiencia en el Hospital Juan Fernández de Buenos Aires con Fabrazyme® y continuemos a la fecha.

Retomando el concepto de “evolución”, uno de los cambios más claros ha sido la indicación de trasplante renal. A la fecha los pacientes con EF mostraron una sobrevida a 5 y 10 años⁽²⁴⁾, muy similar a los pacientes con insuficiencia renal terminal por diabetes. Los estudios que demostraron la utilidad de trasplante renal en la EF, fueron realizados aún previo a la llegada de la TRE, lo que implica una mejor sobrevida hoy, luego de haberse comprobado la disminución del riesgo de sufrir eventos cerebrales, cardíacos, renales y muerte en pacientes que inician la TRE aún con enfermedad renal crónica⁽²⁵⁾.

El diagnóstico de la EF no ha escapado a la evolución, inicialmente se confirmaba la entidad por medio del dosaje de la actividad enzimática en leucocitos, plasma y lágrimas⁽²⁶⁾, siendo otra posibilidad la cuantificación del sustrato (G13) en plasma, orina y/o en los diferentes tejidos luego de las biopsias^(6,27). En nuestro país el Dr. Nestor Chamoles desarrolló una técnica diagnóstica, donde la actividad enzimática puede ser cuantificable en muestras de sangre seca sobre un papel de filtro⁽²⁸⁾. Por último, contamos a la fecha con la posibilidad de buscar las mutaciones en el gen de la alfa-galactosidasa A, siendo que todos estos estudios están disponibles en nuestro país.

Algunos términos clásicos en la descripción de los signos y síntomas de la EF, han sido evaluados recientemente y han sufrido profundos cambios. Weidemann⁽²⁹⁾ y su grupo en 2008 evaluaron biopsias de piel de pacientes con EF y no evidenciaron hiperqueratosis sobre las lesiones vasculares de las dermis. Esto llevo a la corrección del clásico término “angioqueratoma” por el término aceptado actualmente que es “angio-ma” o “angiectasia”. Acroparestesia es otro término no correcto por dos aspectos. El concepto “acro”, de origen griego, hace referencia a partes distales prominentes del cuerpo, si bien al referirse a las manos y pies puede ser aceptado, el concepto también incluye a la nariz, mandíbula, eminencia supraorbitaria, hue-

so malar, etc., que no se ven afectados en esta enfermedad. Por otro lado, en el grupo de 100 pacientes estudiados, el 80 % no presentó parestesias. Este concepto hace referencia a la sensación de hormigueo, pinchazos y entumecimiento que no se describe como dolorosa y que es el resultado de la afección de las fibras mielinizadas gruesas tipo A β . Los pacientes con EF presentan una típica neuropatía de fibras finas⁽³⁰⁾, que afecta a las fibras A δ y C, por lo que los síntomas son expresados como dolor quemante, urente o descargas eléctricas. Como resultado de esto debemos dejar de lado el término anterior de “acroparestesias” por el de dolor neuropático. Por último, se ha descrito reiteradamente a la cardiopatía asociada a la EF como una “cardiopatía restrictiva”. La definición de miocardiopatía restrictiva es: miocardiopatía del ventrículo izquierdo (VI) con función sistólica global conservada y disfunción diastólica avanzada. Si bien fue lógico sospechar que el depósito de glicoesfingolípidos en el miocardio iba a generar rigidez de la pared ventricular izquierda con alteración en el llenado diastólico pasivo, de la evaluación de 100 pacientes solo uno presentó esta anomalía. En los pacientes que presentaban hipertrofia del VI se pudo objetivar algunos trastornos leves de la relajación diastólica. Este tipo de disfunción diastólica, no restrictiva, ha llevado a redefinir la cardiopatía de la enfermedad como “hipertrofia cardíaca asociada a la EF”.

Muchos fueron los consensos y guías para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Posiblemente la primera guía con recomendaciones de expertos fue publicada en el año 2003⁽³¹⁾, donde se sugirió iniciar la TRE en los hombres con síntomas manifiestos; debiendo las heterocigotas (mujeres) ser evaluadas particularmente para decidir el inicio de la terapia. Poco se describió en el caso de los niños, y no había recomendaciones ni experiencia en el caso de pacientes en diálisis o aún transplantados.

Mientras la bibliografía nos mostraba que los resultados 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⁽³²⁾. Como ejemplos podemos citar dos situaciones: un paciente con niveles de creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dl, clearance de creatinina menor a 55 ml/min, y proteinuria mayor a

1 gr/24hs tiene pocas chances de mejorar su función renal con la TRE; desde la perspectiva cardiológica la presencia de un espesor mayor a 13 mm de la pared posterior del ventrículo izquierdo hace improbable una reversión de la masa ventricular⁽³³⁾. Aún así la TRE ha demostrado ser útil en estos pacientes, ya que disminuye la aparición de otros eventos y muerte comparado con el grupo placebo⁽²⁵⁾.

Esta evidencia creciente hizo que las guías fueran actualizadas y ya en el año 2006 un grupo internacional de expertos⁽³⁴⁾ sugirió iniciar TRE en todos los hombres mayores a 16 años sin tener en cuenta los hallazgos clínicos, de laboratorio ni los estudios complementarios. La edad de 16 años no es un número azaroso, sino que por la literatura y por la experiencia internacional y local, sabemos que todos los pacientes (hemicigotas) mayores a esa edad presentan criterios de inicio de la TRE. En esta guía se hizo un apartado para niños y mujeres. En el caso de los niños se deja en claro que ante la presencia de síntomas se debe iniciar el tratamiento, pero en caso de ser asintomáticos se debe considerar un inicio de TRE entre los 10 y 13 años. En el grupo de las heterocigotas, la presencia de signos y síntomas cardíacos, renales, cerebrovasculares y/o neuropáticos, hace necesario el inicio de la TRE.

En nuestro país un grupo de médicos ligados al estudio y tratamiento de la EF conformó en el año 2005 el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADYTEF), que luego de varias sesiones publicó en el año 2006 y 2007 las guías locales de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad^(35,36). Se definieron criterios mayores y menores para indicar la TRE, como también se sugirieron estudios e intervalos para la realización de los mismos.

A la fecha contamos con una sustancial bibliografía y experiencia local que justifica y fundamenta el uso de la TRE. Aún así, vemos que en algunos pacientes, aún luego de haber iniciado la terapia, presentan una mala evolución renal, cardíaca y cerebrovascular^(37,38). Como se describió previamente, la edad de inicio de la TRE es el factor pronóstico más importante. Pero entonces ¿qué hacemos en estos pacientes?. Esta pregunta ha llevado al estudio de las terapias concomitantes. Tahir⁽³⁹⁾, entre otros, demostró que en los pacientes con daño renal instalado, el uso concomitante de terapia antiproteinúrica (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-ACEi-, bloqueantes de los receptores de angiotensina-ARB-, etc) fue útil en reducir la proteinuria y detener la caída

del filtrado glomerular. Actualmente algunos reportes han descripto pacientes con progresión de isquemias cerebrales, luego de iniciar la TRE⁽⁴⁰⁾. De una revisión de los mecanismos generadores de daño cerebrovascular⁽⁴¹⁾ en la EF, y los mecanismos protectores demostrados con las estatinas⁽⁴²⁾, se ha sugerido el uso de estas últimas asociadas a la TRE. Este reporte es una hipótesis y debe ser evaluada con estudios prospectivos. Otras terapias concomitantes han sido evaluadas y demostraron utilidad en el tratamiento del dolor neuropático como la carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lidocaína, etc^(43,44).

Otras terapias específicas como las chaperonas químicas están siendo estudiadas en ensayos prospectivos y controlados, ya en fase III. El análisis de los resultados preliminares abre una puerta a la chance de tratamiento por vía oral, al menos en un grupo de pacientes con mutaciones puntuales, posibles de mostrar un aumento de la actividad enzimática por el agregado de las chaperonas químicas⁽⁴⁵⁾.

Aún quedan muchas preguntas por responder; dentro de las más importantes se debe aclarar si los anticuerpos desarrollados por los pacientes con el uso de ambas TRE tienen efecto bloqueante y pueden disminuir su eficacia a mediano o largo plazo, la necesidad de iniciar ACEi o ARB, estatinas, antiagregación, etc, al mismo momento del inicio de la TRE, la dosis correcta para cada grupo etario tanto inicial como de mantenimiento a largo plazo, etc.

Si bien la EF tiene más de cien años de descripta, creo que los últimos diez han delineado el camino que estamos recorriendo. La TRE, ya disponible en otras enfermedades (Gaucher, Pompe, Mucopolisacaridosis tipo I, II, VI), es el resultado integrador de los avances anatomopatológicos, bioquímicos, genéticos y clínicos. En nuestra experiencia desde el año 2001 hemos tenido el agrado de vivir parte de esta historia y la posibilidad de compartir conocimientos con colegas locales y extranjeros. Es mucho lo alcanzado, pero mucho más aún lo que nos falta para brindarles a nuestros pacientes una solución definitiva.

Agradecimientos: al Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADYTEF): Albarracín L, Amartino H, Angaroni C, Antongiovanni N, Bernasconi A, Blanco M, Cabrera G, Casabe H, Cedrolla M, Cinque S, Ciceran A, Cusumano A, Delgado A, Della Giovanna P, Kremer R, Domínguez R, Dubrovski A, Fainboim A, Fernández A, Fernández S, Fernández C, Giner A, Gogorza M, Groso C, Guelbert N, Guevara E, Gutierrez E, He-

guilen R, Larovere L, Larralde M, Luna P, Martino G, Maroco C, Masllorens F, Mesa L, Michref A, Paschini A, Pedrini C, Picón A, Politei J, Raffaele P, Ramos E, Repetto H, Ripeau D, Rodríguez G, Schenone A, Serebrinsky G, Szlago M, Tanus E, Trípoli J, Urriaga L, Valenzuela D, Valdez R

Bibliografía

1. Anderson W. A case of angiokeratoma . Br J Dermat 1898; 1: 113-7
2. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Arch Dermatol Syph 1898; 43: 187-200
3. Steiner L, Voerner H. Angiokeratoma miliare, eine ideopathische Gefaesserkrankung . Deutsch Arch klin Med 1909; 96: 105
4. Weicksel J. Angiomatosis bzw. Angiokeratoma universalis . Deutsch Med Wochr 1925; 51: 898-900
5. Ruiter M, Pompen AWM, Wijers HJGU. Über internmedizinische und pathologisch-anatomische Befunde bei Angiokeratome corporis diffusum (Fabry). Dermatol 1947; 94: 1
6. Scriba K. Zur Pathogenese des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit cardio-vasorenalem Symptomenkomplex Verhandl. Deutsch Path Gesellsch 1950; 34: 221
7. Hornboste I H, Spier W, Koch H. Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry) mit kardiorenalem Symptomenkomplex als allgemeine Erkrankung. Arztl Wochr. 1951; 49
8. Fessas P, Wintrobe MM, Cartright GE. Angiokeratoma corporis diffusum. Universale (Fabry). First American report of a rare disorder. Arch Int Med 1955; 95: 469
9. Pittelkow RB, Kierland RR, Montgomery H. Angiokeratoma corporis diffusum. Arch Dermatol 1955; 72: 556-61
10. Ruiter M. Das Angiokeratoma corporis diffusum Syndrom and Seine Hauterscheinungen . Hautarzt 1958; 9: 15
11. Colley JR, Miller DL, Hutt MSR, Wallace HJ, Wardener HE. The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum. BMJ 1958; i: 1226-8
12. Hashimoto K, Gross BG, Lever WF. Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Histochemical and electron microscopical studies of the skin. J Invest Dermatol 1965; 44: 119-28
13. Dempsey H, Hartley MW, Carroll J, Balint J, Miller RE, et al. Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum). Case report on a rare disease. Ann Int Med 1965; 63: 1059-68
14. Opitz JM, Giles FC, Wise D, Race RR, Sander R, et al. The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage with Xg-locus. Am J Hum Genet 1965; 17: 325-42
15. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martenson E, Warshaw AL, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967; 276: 1163-7
16. Desnick RJ, Allen KY, Simmons RL, Woods JE, Anderson CF, et al. Correction of enzymatic deficiencies by renal transplantation : Fabry's disease. Surgery 1972; 72: 203-11
17. Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. Renal transplantation in congenital and metabolic diseases. A report from the ASC/NIH renal transplant registry. JAMA. 1975; 232:148-53.
18. Müller MJ, Fellgiebel A, Scheurich A, Whybra C, Beck M, et al. Recurrent brief depression in a female patient with Fabry disease. Bipolar Disord. 2006; 8:418-9.
19. Sadek J, Shellhaas R, Camfield CS, Camfield PR, Burley J. Psychiatric findings in four female carriers of Fabry disease. Psychiatr Genet. 2004; 14:199-201.
20. Müller MJ, Müller KM, Dascalescu A, Whybra C, Baron K, et al. Psychiatric and neuropsychological signs and symptoms in patients with fabry disease: literature review. Fortschr Neurol Psychiatr. 2005; 73:687-93.
21. Eng CM, Gurron N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med. 2001; 345:9-16.
22. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2743-9.
23. Desnick R. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. Lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. Expert Opin. Biol. 2004; 4: 1167-1176.
24. Inderbitzin D, Avital I, Largiadèr F, Vogt B, Candinas D. Kidney transplantation improves survival and is indicated in Fabry's disease. Transplant Proc. 2005; 37:4211-4.
25. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146:77-86.
26. Johnson DL, Del Monte MA, Cotlier E, Desnick RJ. Fabry disease: diagnosis by alpha-galactosidase activities in tears. Clin Chim Acta. 1975 Aug 18;63(1):81-90.
27. Hozumi I, Nishizawa M, Ariga T, Inoue Y, Ohnishi Y, et al. Accumulation of glycosphingolipids in spinal and sympathetic ganglia of a symptomatic heterozygote of Fabry's disease. J Neurol Sci. 1989 May;90(3):273-80.
28. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. Clin Chim Acta. 2001 Jun;308(1-2):195-6
29. Weidemann F, Strotmann JM, Breunig F, Niemann M, Maag R, et al. Misleading terms in Anderson-Fabry disease. Eur J Clin Invest. 2008; 38:191-6
30. Politei JM, Pagano MA. Peripheral neuropathy in Anderson-Fabry disease: its physiology, evaluation and treatment. Rev Neurol. 2004; 38:979-83.
31. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, 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.
32. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charron J, 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.
33. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation. 2009; 119:524-9.
34. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med. 2006; 8:539-48.
35. GADYTEF. Guía práctica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry. Nefrología Argentina. 2006; 4:128-138
36. GADYTEF. Primera Actualización: Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Revista de nefrología, diálisis y trasplante. 2007; 4:159-170.
37. Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, Ries M, Askari H, et al. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. Virchows Arch. 2006; 448:337-43.

38. Okeda R, Nisihara M. An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology*. 2008; 28:532-40.
39. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:2609-17.
40. Utsumi K, Ueda K, Watanabe M, Sakamaki M, Arai K, et al. Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2009; 283:83-5.
41. Politei JM. Stroke in Fabry disease. More than a simple stenosis. *Medicina (B Aires)*. 2006; 66:467-71.
42. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease?. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32:481-7.
43. Ries M, Mengel E, Kutschke G, Kim KS, Birklein F, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 413-4.
44. Politei JM. Intravenous lidocaine as treatment for the painful episodes in Fabry's disease. *Rev Neurol*. 2009; 49:166-7.
45. Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32:424-40.

Recibido en forma original:15 de septiembre de 2010

En su forma corregido: 28 de octubre de 2010

Aceptación Final: 01 de noviembre de 2010-11-20

Dr. Juan Manuel Politei

Servicio de Nefrología, Hospital General de Agudos Juan Fernández

Cerviño 3356 –C1425AGP- Ciudad Autónoma de Buenos Aires -

Argentina

e-mail: jpolitei@homail.com