

## Enfermedad de Fabry en el adulto: revisión bibliográfica

### *Fabry disease in adults: a literature review*

José González-Rodríguez<sup>1a</sup>, José Benavides-Villalobos<sup>1a</sup>, Adrián Arroyo-Villalta<sup>1a</sup>

#### RESUMEN

La enfermedad de Fabry es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X que produce deficiencia de galactosidasa alfa A. Es una enfermedad difícil de diagnosticar debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, donde predominan manifestaciones clásicas como angioqueratomas, córnea verticillata, proteinuria, enfermedad renal crónica que requiere terapia sustitutiva, hipertrofia ventricular izquierda, arritmias y enfermedad cerebrovascular. Se describen principalmente dos fenotipos, uno clásico que es muy poco frecuente, más severo y se manifiesta a edades tempranas, y un fenotipo tardío que se manifiesta a mayor edad y tiene como principales órganos blanco corazón, riñones y sistema nervioso. Su fisiopatología es compleja, relacionada al acúmulo de metabolitos derivados de glucoesfingolípidos, así como la disfunción endotelial y estado protrombótico que estos generan a nivel sistémico. El diagnóstico se realiza al evidenciar una función enzimática disminuida, posterior a lo cual se realiza un estudio genético confirmatorio. Es de gran relevancia el diagnóstico oportuno, ya que existe terapia de sustitución enzimática eficaz, la cual potencialmente modifica la historia natural de la enfermedad e incrementa la sobrevida de los pacientes.

**Palabras clave:** Enfermedad de Fabry, alfa-Galactosidasa, enfermedades por almacenamiento lisosomal, enfermedades raras, genética (Fuente: DECS-BIREME)

#### ABSTRACT

Fabry disease is an X-linked lysosomal deposit disease that produces alpha A galactosidase deficiency. It is a difficult to diagnose disease due to the heterogeneity of its clinical manifestations, where classic manifestations such as angiokeratomas, cornea verticillata, proteinuria, chronic kidney disease that requires replacement therapy, left ventricular hypertrophy, arrhythmias and cerebrovascular disease predominate. Two phenotypes are mainly described, a classic one that is very rare, more severe and manifests itself at an early age, and a late phenotype which manifests itself at an older age and has heart, kidneys and nervous system as its main target organs. Its pathophysiology is complex, related to the accumulation of metabolites derived from glycosphingolipids, as well as the endothelial dysfunction and prothrombotic state that these generate at a systemic level. The diagnosis is made with evidence of decreased enzymatic function, after which a confirmatory genetic study is performed. Timely diagnosis is highly relevant, since there is an effective enzyme replacement therapy, which potentially modifies the natural history of the disease and increases patient survival.

**Keywords:** Fabry Disease, alpha-Galactosidase, lysosomal storage diseases, rare diseases, genetics (Source: NLM-MeSH)

1 Escuela de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.  
a. Médico General

Recibido: 14/05/2020 Aprobado: 14/06/2020

#### Cítar como:

González-Rodríguez J, Benavides-Villalobos J, Arroyo-Villalta A. Enfermedad de Fabry en el adulto: revisión bibliográfica. Rev Hisp Cienc Salud. 2020; 6(2): 75-84.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF), también conocida como Enfermedad de Anderson-Fabry es un trastorno de depósito lisosomal de glucoesfingolípidos debido a deficiencia de una enzima llamada galactosidasa alfa A (GALA) <sup>(1)</sup>. Fue descrita en 1898 de forma independiente por dos dermatólogos, Johannes Fabry (alemán) y William Anderson (británico), los cuales la caracterizaron como “angiokeratoma corporis diffusum”. En el año 1947 se determinó que se trata de una enfermedad de depósito, ya que, en estudios patológicos, era común observar inclusiones vacuolares en todos los tejidos. Entre la sexta y octava década del siglo XX se publicaron múltiples trabajos en torno a la EF, en especial con respecto a su herencia y fisiopatología<sup>(2)</sup>. Su herencia se encuentra ligada al cromosoma X, con gran heterogeneidad genotípica y fenotípica. Debido a esto, se suele presentar con mayor frecuencia, de forma más temprana y severa en hombres que en mujeres.

La GALA se expresa en todos los tejidos por lo que la EF se considera una enfermedad multisistémica, con manifestaciones importantes a nivel cardíaco, renal y neurológico. Sus síntomas tienen un inicio y progresión variada. En casos más severos, se presentan síntomas desde la niñez, principalmente acroparestesias y lesiones cutáneas; en los casos más leves algunos pacientes son asintomáticos, lo que dificulta su diagnóstico<sup>(3)</sup>.

Recientemente han surgido nuevos tratamientos con potencial capacidad de modificar la progresión de enfermedad <sup>(4)</sup>, por lo que es de gran relevancia conocer la fisiopatología, características clínicas, diagnóstico y manejo para la práctica clínica.

## BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la elaboración de este artículo se utilizaron las bases de datos de PubMed, ClinicalKey y Science Direct para el

obtener la bibliografía, con preferencia de publicaciones de menos de 5 años de antigüedad. Se utilizaron términos “Enfermedad de Fabry”, “Fabry” y “depósito lisosomal”, combinados con “epidemiología”, “genética”, “clínica”, “fisiopatología”, “diagnóstico” y “tratamiento”. La búsqueda se enfocó en la información más actualizada y en los artículos que presentaran mayor relevancia con el contenido a exponer en este artículo.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad de Fabry (EF) no se encuentra totalmente clara, ya que, debido a sus distintas formas de presentación, esta puede ser clasificada como una enfermedad rara, tal es el caso del fenotipo clásico, o una enfermedad más frecuente, como sucede con la variante no clásica o de inicio tardío, según lo encontrado en diversos estudios de tamizaje, tanto neonatal como de pacientes en unidades de hemodiálisis. Se puede presentar tanto en hombres como en mujeres. Aunado a ello, esta es una enfermedad altamente subdiagnosticada, principalmente los fenotipos no clásicos, ya que presenta manifestaciones muy diversas que pueden atribuirse a otras patologías. La prevalencia mundial se estima de 1 en 40.000 - 117.000, sin embargo, en estudios de tamizaje se han encontrado que esta patología puede ser más frecuente, como en un reporte de tamizaje neonatal italiano, en que se encontró una prevalencia de 1 en 3100, pero se estima que excluyendo las variaciones no patológicas de la enzima galactosidasa alfa A (GALA), la prevalencia debe rondar 1 en 8000 <sup>(5)</sup>. Existen datos de una cohorte de 366 pacientes europeos, y debido a la amplia gama de síntomas de esta patología, en promedio hubo un retraso diagnóstico de aproximadamente 13.7 años en hombres y 16.3 años en mujeres, denotando así lo difícil de diagnosticar esta patología y el gran subdiagnóstico existente <sup>(6)</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Fabry es una patología que pertenece a los trastornos de depósito lisosomal, es producto de la mutación del gen GLA, que se ubica en el cromosoma X, en el locus Xq22.1 <sup>(7)</sup>. Este gen codifica para la GALA, la cual se encarga de catalizar la hidrólisis de glucoesfingolípidos neutros con residuos terminales de alfa galactosil en diversos tejidos y cuyo principal sustrato es la globotriaosilceramida (Gb3), la cual es una molécula que se encuentra involucrada en múltiples procesos, tales como la señalización celular en “balsas” lipídicas, así como antígeno de grupos sanguíneos y marcador celular CD 77 relevante en linfoma de Burkitt y diferenciación de linfocitos B en centros germinales, entre otros <sup>(8)</sup>. Para que se presente esta enfermedad, el porcentaje de actividad enzimática debe encontrarse por debajo del 30-35% relativo al control normal y para el fenotipo clásico, se menciona que debe ser inferior al 1-3% de actividad. (UpToDate) Además de la Gb3, se ha descrito que se deposita de forma importante la globotriaosilceramida (liso-Gb3), siendo ambas de relevancia fisiopatológica y se han encontrado presentes en los órganos blanco de la enfermedad de Fabry: endotelio, nervios, piel, tracto gastrointestinal, córneas, miocardio, riñones y sistema nervioso central <sup>(9)</sup>.

El origen del acúmulo de Gb3 y liso-Gb3 no está claramente establecido, sin embargo, se ha encontrado que proviene tanto de síntesis endógena celular, así como fagocitosis de la membrana celular y, por último, endocitosis y/o difusión desde el torrente sanguíneo. La Gb3 circulante se transporta principalmente (90%) unida a moléculas de HDL y LDL; a ello se le atribuye la escasa acumulación que existe a nivel de hepatocitos y la alta interacción con el endotelio, así como el músculo liso, que llevan a la activación endotelial y son el origen fisiopatológico de muchas de las manifestaciones. Estos glucoesfingolípidos se sintetizan también a nivel de médula ósea y se

incorporan en las células hemáticas, por lo que cuando estas son degradadas, se libera Gb3 al compartimento intravascular <sup>(7)</sup>.

Esta patología es de afectación multisistémica, ya que esta enzima se encuentra presente en todos los tejidos, sin embargo, sus principales manifestaciones son a nivel cardíaco, renal y neurológico. La amplia gama de alteraciones no es provocada únicamente por el acúmulo de Gb3 y liso-Gb3, sino que estos tienen además efectos a nivel vascular y celular que promueven la inflamación y fibrosis <sup>(6)</sup>.

Como se mencionaba previamente, en esta patología hay un aumento en la actividad endotelial, secundaria a la interacción con los glucoesfingolípidos, leucocitos y LDL, que lleva a una mayor expresión de moléculas de adhesión (ej. MAC-1, VCAM-1), lo cual tiene como resultado una mayor liberación de moléculas proinflamatorias (ej. IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), aumento de la permeabilidad capilar, alteración en la expresión de canales de potasio e incremento de síntesis de especies reactivas de oxígeno. El depósito de Gb3 también lleva a proliferación de músculo liso vascular, aumento de la síntesis de angiotensina y disminución en síntesis de óxido nítrico (ON). Todos estos, conocidos factores deletéreos y con importantes consecuencias a nivel cardiovascular, lo cual explica la gran afectación a estos sistemas presentes en esta patología. En yuxtaposición a lo recién expuesto, es de esperar que haya un estado protrombótico, ya que además de los factores endoteliales descritos se suma la disminución del inhibidor del activador del plasminógeno y disminución de trombomodulina, por lo que no es de extrañar que haya una alta prevalencia de eventos trombóticos, por ejemplo, un 10-15% de eventos cerebrovasculares <sup>(7)</sup>.

A nivel cardíaco, los hallazgos se explican en parte por la acumulación de los metabolitos, pero no bastan para

justificar el espectro completo de manifestaciones, por lo que la disfunción endotelial recién descrita juega también un papel importante. Hay un compromiso de la reserva de flujo cardíaco producto de remodelado de arteriolas (por infiltración, inflamación y daño oxidativo), así como eventos trombóticos. Se produce disfunción también por compromiso de los miocitos secundario a infiltración de Gb3, pero también por la disminución de síntesis de ON y el aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO), que lleva a la generación de nitrotirosina, que lleva al daño miocárdico, así como de tejido valvular y sistema de conducción <sup>(7)</sup>.

En el riñón el daño se produce principalmente a nivel de podocito y fibrosis de células epiteliales, producto de la acumulación de Gb3, lo que lleva a expresión de citocinas profibróticas y proinflamatorias, que tienen como resultado daño de los podocitos, lo cual se manifiesta como proteinuria (inicia como microalbuminuria a edades tempranas) y glomeruloesclerosis. La primera manifestación es el borramiento de los pedicelos. Se menciona por ello que el daño renal presenta similitudes con la nefropatía diabética. Además, por el déficit GALA aumentan los niveles de LC3-II, la cual induce autofagia de podocitos, la cual es regulada por mTOR. Y por último, el acumulo de Gb3 también produce estimulación de un mecanismo inmunológico que lleva a incremento de factores profibróticos en los podocitos <sup>(7)</sup>.

En cuanto al otro principal órgano blanco, el sistema nervioso, su fisiopatología es menos conocida (obviando los eventos trombóticos) y se atribuye principalmente al acumulo de metabolitos en ganglios de la raíz dorsal, lo que induce disfunción de estos y por consiguiente las manifestaciones (ej. disregulación de tono vascular, hipohidrosis), incluyendo fibras A-delta y C, lo que lleva a las acroparestesias <sup>(7)</sup>.

Al ser una enfermedad ligada al cromosoma X y los hombres ser hemicigotos, es en estos que fue descrito y es más frecuente el fenotipo clásico, sin embargo, es posible también encontrar presentaciones floridas en mujeres, aunque por el fenómeno de inactivación de uno de los cromosomas X, es frecuente que se exprese la mutación únicamente en algunas células y predomine el fenotipo tardío. Hay una alta variabilidad entre genotipo y fenotipo, ya que incluso en familias con la misma mutación, la enfermedad tiene una expresión altamente variable, por lo que se menciona la posible influencia de elementos epigenéticos. Se han descrito a la fecha más de 900 mutaciones distintas para esta patología <sup>(9)</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La EF corresponde a una enfermedad multisistémica, con manifestaciones clínicas diversas. Clásicamente se divide su presentación clínica en dos grupos: típica y atípica. Los pacientes que pertenecen al primer grupo carecen de actividad de la enzima alfa galactosidasa, mientras que los pacientes del segundo grupo presentan una actividad parcial. La forma típica se presenta característicamente con dolor neuropático, córnea verticillata y angioqueratomas. También podría presentarse como hipohidrosis, dolor abdominal inespecífico, diarrea y fiebre de origen desconocido. A largo plazo desarrollan afectación de índole cardíaco, renal o cerebrovascular. Por su parte, la forma atípica se presenta con manifestaciones más leves<sup>(5, 10,11)</sup>.

A continuación, se dividen las manifestaciones clínicas según el sistema afectado para facilitar su comprensión:

### A. Manifestaciones neurológicas

La afectación neurológica comprende tanto manifestaciones centrales como periféricas. Neurológicamente, la EF se presenta como afectación cerebrovascular, neuropatía o como afectación vestibular <sup>(10)</sup>.

Los síntomas ocurren primero en el sistema nervioso periférico, se provoca un daño principalmente de las fibras nerviosas pequeñas, lo que resulta en dolor neuropático, disestesias, déficits sensitivos, dishidrosis y dismotilidad gastrointestinal <sup>(12)</sup>.

Los síntomas de afectación cerebrovascular pueden ser desde leves hasta severos. Se manifiesta como cefalea, vértigo, isquemia cerebral transitoria, eventos cerebrovasculares y demencia. El evento cerebrovascular tiene una prevalencia global del 2.4% en pacientes con EF, sin embargo, si se analizan los pacientes masculinos con la forma clásica esta puede ser tan alta como un 6.9%. Cabe destacar que el evento cerebrovascular en pacientes con EF se presenta de forma más temprana y tiene una mayor prevalencia que en la población general. De hecho, un evento cerebrovascular puede ser la presentación inicial en algunos casos. Generalmente, los pacientes se presentan con áreas de infartos silentes previos y tienen una preferencia por la circulación posterior <sup>(10,12)</sup>.

La EF también puede manifestarse como pérdida auditiva, vértigo o tinnitus. La pérdida auditiva se puede ser progresiva o súbita, de estos, la pérdida progresiva de la audición es el síntoma más reportado. Esta es de predominio neurosensorial, pero al igual que con las manifestaciones descritas anteriormente, la afectación puede ser central o periférica <sup>(10,12)</sup>.

### **B. Manifestaciones cardiovasculares**

Se describe que entre un 60 a 80% de los pacientes presentan síntomas y manifestaciones cardiovasculares, de entre los que se encuentran: disnea de esfuerzo, insuficiencia cardíaca, arritmias (FA y TV no sostenida, las cuales son potencialmente letales), angina de esfuerzo por disfunción microvascular, hipertrofia ventricular izquierda (HVI, sumamente frecuente). Además de los descritos previamente, que son los más frecuentes, pueden presentarse otras arritmias, así como engrosamiento

valvular, enfermedad coronaria, fibrosis miocárdica y dilatación aórtica <sup>(5,13)</sup>. En las variantes tardías, en muchos casos la patología cardiovascular es la principal manifestación de la enfermedad y por lo general lo hace a edades más tempranas de lo usual (para una cardiopatía), alrededor de los 40 años (en la forma clásica se presenta más temprano aún). No es infrecuente que se diagnostique en pacientes que están siendo evaluados por miocardiopatía hipertrófica o HVI sin causa clara <sup>(13)</sup>.

### **C. Manifestaciones renales**

La nefropatía por EF se caracteriza principalmente por la presencia de proteinuria y disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular, que en ocasiones llega a estadio 5, y es necesario el uso de terapia sustitutiva renal <sup>(3)</sup>. Al menos un 50% de los pacientes con variante clásica presenta lesión renal antes de los 35 años, y un 100% después de los 50 años. La proteinuria se puede presentar incluso desde los 6 años, sin embargo, menos del 20% tiene proteinuria en rango nefrótico o hematuria microscópica. En un 10% de pacientes masculinos y 30% de femeninos es posible encontrar daño renal sin proteinuria. Clínicamente se presentan como edemas y orina espumosa principalmente <sup>(14)</sup>.

## **EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA**

Como se mencionó anteriormente, la EF corresponde a una enfermedad multisistémica, por lo que la sospecha inicial puede provenir de múltiples profesionales, por ejemplo, del servicio de cardiología, dermatología, neurología, nefrología u oftalmología. La sospecha de EF se basa en las manifestaciones clínicas, la historia previa del paciente y la historia familiar <sup>(5,15)</sup>.

Posterior a esto, la determinación de la actividad de la enzima alfa galactosidasa en leucocitos aislados en sangre periférica es fundamental. Si la actividad se encuentra severamente afectada (con actividad menor al 10%) se



confirma el diagnóstico de EF, por el contrario, si la actividad es normal se descarta el diagnóstico <sup>(15)</sup>.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con la medición de la actividad enzimática pueden presentarse falsos positivos, esto debido a que pueden existir variantes no patogénicas que disminuyan la actividad de la enzima <sup>(14)</sup>. También, es usual que se encuentren casos en los que la actividad de la enzima es limítrofe. Por lo que estos casos pueden requerir estudios adicionales, entre estos se encuentran: niveles urinarios de Gb3, tamizaje genético o toma de biopsias. Debido a que se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X la investigación familiar también es de importancia <sup>(15)</sup>.

Se ha propuesto realizar un tamizaje a aquellos pacientes que se presenten con cardiomiopatía hipertrófica que sean mayores de 30 años en pacientes masculinos y de 40 años en femeninos; y también a los pacientes que se presenten con enfermedad renal terminal o eventos cerebrovasculares a edad temprana. Dicho tamizaje se realiza midiendo la actividad de la enzima alfa galactosidasa, pero actualmente también existe la posibilidad de un tamizaje genético <sup>(5)</sup>.

## TRATAMIENTO

La EF es un padecimiento para el cual hoy en día no existe una cura, a como ocurre con la mayoría de los errores innatos del metabolismo. Su tratamiento tiene como objetivo principal la reposición de la función enzimática, así como el control de síntomas y complicaciones asociadas <sup>(1)</sup>.

### Terapia de sustitución enzimática (TSE)

La TSE consiste en la administración al paciente de la enzima deficiente, en este caso la GALA. Esta forma de tratamiento específico está disponible desde 2001, del cual existen dos formas recombinantes humanas de la GALA, la agalsidasa alfa y beta <sup>(2)</sup>. La dosis usual de agalsidasa beta es de 1mg/kg en infusión intravenosa cada 2 semanas

(única forma autorizada para uso en EEUU) y la de agalsidasa alfa es de 0.2mg/kg en infusión intravenosa cada 2 semanas <sup>(1)</sup>.

La eficacia de la TRE es difícil de determinar, ya que se trata de una enfermedad rara con importante heterogeneidad genotípica y fenotípica, por lo que la cantidad de ensayos clínicos controlados por placebo es limitada, en especial seguimientos a largo plazo <sup>(2,16)</sup>. La información obtenida de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y series de casos demuestra mejoría en múltiples aspectos de la enfermedad, como los siguientes:

- Disminución en la concentración plasmática y urinaria de Gb3 a los 6 meses de uso de tratamiento, así como disminución significativa en sucesos graves (renales, cardíacos, neurológicos y muerte) a partir de los 6 meses de uso <sup>(2,16)</sup>.
- Dosis de 1mg/kg de agalsidasa beta se han asociado a disminución en los depósitos en podocitos, además de estabilización de la función renal en aquellos con proteinuria menor a 1g/día o relación proteína/creatinina urinaria menor a 0.5g/g, en seguimientos a 5 años <sup>(16)</sup>.
- Mejoría en síntomas gastrointestinales, dolor neuropático e hipohidrosis, principalmente cuando se da inicio temprano de la terapia <sup>(2,5,17)</sup>.

Estos agentes fueron comparados en 2018 en un estudio de cohorte en el cual agalsidasa beta demostró ser superior en disminución de depósitos lipídicos, menor detección de anticuerpos contra el fármaco (se presentan hasta en 40% de los pacientes) y mayor disminución de masa ventricular; sin embargo, no se dieron diferencias clínicas significativas<sup>(18)</sup>. Una revisión sistemática de Cochrane en 2016 tampoco demostró diferencia clínica significativa <sup>(17)</sup>. Existe controversia acerca de la dosificación, ya que en series de casos se ha demostrado que solo dosis

superiores a 1mg/kg se asocian a aclaramiento de los depósitos lipídicos en podocitos, lo cual se asocia teóricamente a mejoramiento en la función renal <sup>(2,16)</sup>.

El inicio temprano del tratamiento es clave, en especial en aquellos con la forma clásica de EF. Se recomienda iniciar TSE ante los primeros síntomas de EF o indicadores de daño orgánico, siendo común el daño renal, en donde se manifiesta como proteinuria o caída progresiva de la tasa de filtración glomerular. Otros indicadores de daño orgánico son arritmias, hipertrofia ventricular izquierda, evento cerebrovascular, dolor neuropático distal, intolerancia al calor, anhidrosis y compromiso gastrointestinal <sup>(2,16)</sup>.

En mujeres y niños es preciso individualizar la decisión, ya que presentan clínica variada y es necesario considerar la morbilidad asociada a la administración de infusiones intravenosas cada 2 semanas <sup>(16)</sup>.

Se pueden presentar reacciones adversas a la infusión con agalsidasa como fiebre, rigor, taquicardia y disnea, por lo que se recomienda la premedicación con acetaminofén, hidroxicina, controlar signos vitales y mantener una velocidad de infusión lenta <sup>(14)</sup>. En ocasiones es necesario suspender el tratamiento por incapacidad de cumplimiento con el tratamiento, reacciones graves, y esperanza de vida menor a 1 año. En este mismo grupo se incluye a pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 no candidatos a trasplante y aquellos con falla cardíaca clase NYHA IV <sup>(2,17,19)</sup>.

### **Nuevas terapias específicas**

El migalastat es una chaperona farmacológica que se une y estabiliza isoformas mutantes específicas de la GALA. De esta manera facilita el ingreso al lisosoma, lo que aumenta la actividad neta de la enzima. Es efectivo únicamente en algunas mutaciones de la GALA, las cuales se conocen como “susceptibles” <sup>(1)</sup>. Este medicamento fue aprobado para su uso en Europa en 2016 <sup>(3)</sup>. Está indicado su uso en

pacientes sintomáticos mayores de 16 años con mutaciones susceptibles, a una dosis de 123mg VO en días alternos <sup>(1,3)</sup>.

En el estudio FACET (estudio fase 3) se demostró en pacientes con mutaciones susceptibles disminución significativa en el Gb3 plasmático, en el índice de masa ventricular izquierda y en los síntomas gastrointestinales. Se mantuvo la función renal y se observó en biopsias disminución en las inclusiones en podocitos, a solo 6 meses de iniciado el tratamiento. Además, no se dio empeoramiento en escalas de dolor con respecto a placebo<sup>(19)</sup>. En el estudio ATTRACT (en cohorte de 60 pacientes) se comparó migalastat con TSE tradicional, siendo migalastat superior en disminución de masa de ventrículo izquierdo eventos renales, cardíacos y cerebrovascular <sup>(20)</sup>.

### **Tratamiento no específico**

La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte de los pacientes con EF, con cardiomiopatía reportada en hasta un 90% de los casos. Es de gran importancia el control de factores de riesgo cardiovascular concomitantes como sobrepeso, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial y tabaquismo <sup>(16)</sup>.

En aquellos con insuficiencia cardíaca se debe dar tratamiento de acuerdo con las guías de manejo vigentes<sup>(1)</sup>. Sin embargo, es de importancia recalcar que la presencia de bradicardia en muchos casos dificulta la tolerancia de la beta bloqueadores, por lo que en ocasiones es necesario el uso de marcapaso. La presencia de arritmias ventriculares implica valorar la colocación de dispositivos desfibriladores<sup>(16)</sup>.

Otra arritmia que se presenta con frecuencia en estos pacientes es la fibrilación auricular, en la cual se debe valorar el riesgo de eventos trombóticos (principalmente eventos cerebrovasculares) y anticoagular en caso sea

necesario <sup>(1,2,16,21)</sup>. El uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es de utilidad en el manejo de la remodelación cardíaca <sup>(16)</sup>.

En cuanto al daño renal, el uso de bloqueadores del SRAA como antiproteinúricos es de utilidad. La obtención de una biopsia renal permite confirmar el diagnóstico de nefropatía por EF y es relevante en la determinación del daño. Se debe manejar la enfermedad renal crónica (ERC) de acuerdo con lo dispuesto por las guías de la KDIGO <sup>(14,16)</sup>. En ERC estadio 5 se debe utilizar la modalidad de diálisis más adecuada para el paciente. La EF no contraindica el trasplante renal, sin embargo, se debe valorar el estado de otros sistemas previos al procedimiento. En muy pocas ocasiones se presenta recidiva de la enfermedad renal posterior a trasplante <sup>(14)</sup>.

El dolor neuropático es tratado con neuromoduladores estabilizadores de membrana, como lo son la carbamazepina, gabapentina y pregabalina. Los síntomas gastrointestinales son tratados con medidas de soporte, como antiespasmódicos y antidiarreicos <sup>(1,16)</sup>.

Se debe obtener biopsias de las lesiones cutáneas, ya que no todas son angioqueratomas. Pueden ser tratadas con luz pulsada y electrocirugía. El vértigo y la hipoacusia de aparición aguda se tratan con corticoides <sup>(14)</sup>.

## SEGUIMIENTO

Desde que se tiene el diagnóstico de una enfermedad genética, el primer paso en el seguimiento es el de realizar el estudio familiar, con el objetivo de brindar asesoría genética. Idealmente, el paciente con EF debe ser controlado en un centro especializado, en el cual los médicos tratantes tengan experiencia en el manejo de la enfermedad. Se debe realizar los siguientes estudios especializados (a criterio de su médico tratante), siempre que sea posible en el paciente con EF para facilitar el manejo crónico <sup>(16)</sup>:

- Estudio genético para determinar genotipo.
- Medición basal de Gb3 sérico y urinario, ya que estos son de utilidad en la evaluación de aparición de anticuerpos anti-agalsidasa.
- Biopsia renal basal para determinar compromiso de podocitos. Además, se debe valorar realizar resonancia magnética cerebral, ya que lesiones en sustancia blanca son posibles indicadores de riesgo aumentado de ECV.
- Realizar electrocardiograma, estudio Holter de 24 horas, ecocardiograma, y de ser posible resonancia magnética cardíaca para evaluar el daño miocárdico y del sistema de conducción.
- Uso de escalas de dolor estandarizadas.

La decisión de modificar tratamiento se basa en la progresión de la enfermedad (daño a tejidos diana) y la presencia de síntomas. La prioridad es garantizar una buena calidad de vida para el paciente, de acuerdo con las condiciones biológicas y socioeconómicas que tenga <sup>(22)</sup>.

## COMENTARIO FINAL

La enfermedad de Fabry es una enfermedad de depósito lisosomal de epidemiología no establecida y un alto subdiagnóstico causado por una gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas que dificultan la sospecha clínica. Debido a la naturaleza de su fisiopatología, se trata de una enfermedad multisistémica y progresiva que desencadena significativas complicaciones en órganos blanco tan relevantes como lo son el corazón, el sistema nervioso central y los riñones. Llevar a cabo el adecuado proceso diagnóstico de la enfermedad es esencial para lograr un diagnóstico oportuno de la misma, lo cual es de suma importancia, ya que se cuenta con una línea de tratamiento de reemplazo enzimático que puede potencialmente retrasar la evolución de la enfermedad y aumentar la supervivencia de los pacientes.



## Conflictos de interés

Los autores niegan tener conflictos de interés

## Financiamiento

Autofinanciado

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez ML. Tratamiento en la enfermedad de Fabry. *Revista Clínica Española* 2018;218:489–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2018.03.018>.
2. Schiffmann, R. Fabry disease. En: Islam M, Roach E. *Handbook of Clinical Neurology*. Estados Unidos: Elsevier; 2015; 231-248
3. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina Clínica* 2017;148:132–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.047>.
4. Svarstad E, Marti HP. The Changing Landscape of Fabry Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2020;15:569–76. <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.09480819>
5. Hagege A, Réant P, Habib G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Apr;112(4):278-287. [doi: 10.1016/j.acvd.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.01.002).
6. Mauer M, Kopp J, Schiffmann R. Fabry disease: Clinical features and diagnosis. En: Ted, W. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2018.
7. Oliviera-González S, Josa-Laorden C, Torralba-Cabeza M. Fisiopatología de la enfermedad de Fabry. *Rev Clin Esp*. 2018;218(1):22-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.06.007>
8. Elstein D, Altarescu G, Beck M. *Fabry disease*. New York: Springer; 2010.
9. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C. Hot topics in Fabry disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2018;94(1118):709-713. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136056>
10. El-Abassi R, Singhal D, England J. Fabry's disease. *J Neurol Sci*. 2014 Sep 15;344(1-2):5-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.029>
11. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017 May;28(5):1631-1641. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016090964>.
12. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018 Jul;124(3):189-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004>.
13. Nagueh S. Fabry disease: Cardiovascular disease. En: Ted, W. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2018.
14. García-Trabanino R, Badilla-Porras R, Carazo K, Courville K, Luna ED, Lemus P, et al. Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrología Latinoamericana* 2017;14:27–38.
15. Yuasa T, Takenaka T, Higuchi K, et al. Fabry disease. *J Echocardiogr*. 2017 Dec;15(4):151-157. <http://dx.doi.org/10.1007/s12574-017-0340-x>.
16. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(2):284-293. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>

17. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD006663. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006663.pub4>.
18. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study *Journal of Medical Genetics* 2018;55:351-358. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104863>.
19. Germain, D.P., Nicholls, K., Giugliani, R. et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med* 21, 1987–1997 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0451-z>
20. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study [published correction appears in *J Med Genet*. 2018 Apr 16;:]. *J Med Genet*. 2017;54(4):288-296. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104178>
21. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke*. 2015;46(1):302-313. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006283>
22. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-427. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>

**Correspondencia:**

José González Rodríguez

Email: [jcgonzalez.96@gmail.com](mailto:jcgonzalez.96@gmail.com)

