

# Descifrando **FABRY**

CASOS CLÍNICOS EN LA  
ENFERMEDAD DE FABRY

Terapia de sustitución enzimática  
en paciente embarazada

---

Importancia de la biopsia renal para el  
diagnóstico definitivo de enfermedad de Fabry

---

Debut de enfermedad de Fabry en mujer con  
afectación cardiovascular grave

---

Observaciones clínicas del efecto del *switch*  
de agalsidasa beta a agalsidasa alfa y el  
*switch back* a agalsidasa beta

© 2023 Evidenze Health España, S.L.U.  
Passatge Ferrer i Vidal, 5  
08008 Barcelona

ISBN: 978-84-127119-0-5  
Depósito legal: B 11151-2023

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a Evidenze Health España, S.L.U., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

# Descifrando FABRY

CASOS CLÍNICOS EN LA  
ENFERMEDAD DE FABRY



---

**Terapia de sustitución enzimática en paciente embarazada**..... Pág. 4

**Dr. Felipe Blasco Patiño**

Unidad de Diagnóstico Médico y Enfermedades Minoritarias  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario de Torrevieja, Alicante

---

**Importancia de la biopsia renal para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Fabry**..... Pág. 10

**Dr. Víctor Martínez Jiménez**

Servicio de Nefrología  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

---

**Debut de enfermedad de Fabry en mujer con afectación cardiovascular grave**..... Pág. 16

**Dr. Juan José Santos Mateo**

Servicio de Cardiología  
Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia

---

**Observaciones clínicas del efecto del *switch* de agalsidasa beta a agalsidasa alfa y el *switch back* a agalsidasa beta**..... Pág. 23

**Dr. Luis Marcas Vila**

Servicio de Nefrología  
Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

Los casos clínicos presentados en la revista reflejan experiencias clínicas de profesionales sanitarios con agalsidasa beta.

## CASO 01

MUJER DE 32 AÑOS

# Terapia de sustitución enzimática en paciente embarazada



### *Dr. Felipe Blasco Patiño*

Unidad de Diagnóstico Médico y Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario de Torrevieja. Alicante

A los 15 años, la paciente comenzó con aftosis oral recurrente asociada con migrañas, con seguimiento en Neurología, por lo que se descartó la enfermedad de Behçet. A los 24 años, la paciente es remitida a nuestra unidad. Presenta una veintena de vómitos diarios y continúa con úlceras orales presentes desde la adolescencia, y desde hace meses, está con importante dolor neuropático de las extremidades.

Entre las pruebas realizadas se procede a una determinación de actividad de alfa-galactosidasa, que resulta disminuida, por lo que **se sospecha de enfermedad de Fabry**. Sin embargo, se detecta en heterocigosis la mutación C>T en el exón 2, p.Arg118Cys (rs148158093 / CM061789) del gen GLA, que en el momento del diagnóstico estaba recogida en la base de datos como patogénica. En la actualidad existe controversia sobre la patogenicidad de esta mutación, si bien el momento en que se valoró a la paciente según el criterio de patogenicidad que existía, la intensa clínica, no atribuible a otra causa, y la baja actividad enzimática de alfa-galactosidasa, se decidió iniciar, cuando la paciente tenía 25 años, la terapia de sustitución (TSE) a dosis de 0,2 mg/kg de peso de agalsidasa alfa cada 14 días, con mal control sintomático, por lo que desde el Servicio de Farmacia se aumentó la dosis a 0,2 mg/kg semanal, momento en el que quedó asintomática. Es importante resaltar que desde el aumento de la dosis desaparecieron las aftas orales, las crisis de migraña, y la clínica digestiva.

## HISTORIA CLÍNICA

MUJER 32 AÑOS

HIJA ÚNICA, SIN ALERGIAS CONOCIDAS. SIN HÁBITOS TÓXICOS

### AFTOSIS ORAL Y MIGRAÑAS

A los 15 años comenzó con aftosis oral recurrente asociada con migrañas

### ANTECEDENTES FAMILIARES

Sin antecedentes familiares relevantes conocidos, si bien su abuela está en seguimiento desde hace años por la Unidad del Dolor en otro centro. No hay diagnóstico asociado

### DOLOR ABDOMINAL

A los 23 años empieza con dolor abdominal persistente, vómitos diarios y dolor lacerante en las extremidades. Pasa por múltiples estudios en Aparato Digestivo sin llegar a un diagnóstico

TRATAMIENTO MÉDICO: METOCLOPRAMIDA A DEMANDA Y PARACETAMOL

A los 27 años, **se sometió a un tratamiento de fertilidad mediante ovodonación y posterior fecundación *in vitro***. Debido a que los síntomas descritos inicialmente se reprodujeron al retirar el tratamiento con agalsidasa alfa, se decidió mantenerlo durante el embarazo. En este contexto, se produjo un aborto en el primer trimestre, asociado a un embarazo ectópico.

En un segundo embarazo a los 28 años, nuevamente por ovodonación, la paciente aceptó continuar el tratamiento durante la gestación, aunque, debido al mal control de síntomas que experimentó en el embarazo anterior, se decidió cambiar el tratamiento a 1 mg/kg de agalsidasa beta cada 14 días. La ficha técnica de agalsidasa beta indica que no existen datos suficientes sobre la utilización de agalsidasa beta en mujeres embarazadas, por lo que Fabrazyme no se debe utilizar durante el embarazo, excepto si fuese claramente necesario<sup>1</sup>. En este caso se consideró debido a la existencia de potenciales efectos graves durante el embarazo, fundamentalmente la preeclampsia, y un agravamiento de los síntomas y de la enfermedad. **La paciente fue incluida en la consulta de embarazo de alto riesgo con seguimientos mensuales.** En todo momento permaneció asintomática y sin proteinuria en los diferentes controles.

En la semana 33 se detecta un aumento en la presión arterial, edema en las extremidades y microalbuminuria en el rango de 80 mg/dl (rango normal 3 mg/dl). No se determinaron los niveles de globotriaosilesfingosina (Liso-Gb3). **Se estableció el diagnóstico de preeclampsia, por lo que se programó una cesárea** para la semana 37. El peso del recién nacido fue de 2582 g, Apgar 10/10/10. Después del parto se produjo la desaparición progresiva del edema, además de normalización de la presión arterial y persistencia de la proteinuria en el rango de 30 mg/dl. Transcurridos 2 meses después del nacimiento, los niveles de Liso-Gb3 fueron de 1,2 ng/ml (rango normal). El feto no presentó ninguna complicación. A los 4 años del parto, la paciente continúa con buen estado general, ha desaparecido la proteinuria y no hay datos de progresión de la enfermedad, y la hija está sana.

## Discusión

Los lisosomas son orgánulos celulares que contienen enzimas digestivas, fundamentalmente hidrolasas ácidas, cuya función es la de reciclar restos celulares de desecho, es decir, la digestión celular. En las enfermedades de almacenamiento lisosómico, alguna de estas enzimas tiene una actividad reducida o nula, como consecuencia de una mutación patogénica en el gen que codifica esta proteína o un error en el proceso de transcripción. El resultado de esta disfunción es el acúmulo del sustrato de dicha enzima en el lisosoma, que aumenta de tamaño interfiriendo con los procesos celulares normales.

**En el caso de la enfermedad de Fabry, el déficit de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -GAL A) origina el depósito intracelular, fundamentalmente de globotriaosilceramida (Gb3) y de su forma deacilada, globotriaosilesfingosina (Liso-Gb3), en plasma y en tejidos del endotelio vascular, riñón, corazón, sistema nervioso, tracto gastrointestinal y piel. Puede afectar a cualquier órgano y sistema, y en el caso que nos ocupa, a un órgano que solo aparece durante el período de gestación, la placenta, donde, como en otros tejidos, la enfermedad de Fabry condiciona un estado inflamatorio vascular y protrombótico. Esto hace que se den una serie de condicionantes específicos de la enfermedad en las mujeres en situación de gestación, y es este punto el que pretendemos abordar en este artículo.**

☆ **La enfermedad de Fabry se produce por el déficit o ausencia de la enzima  $\alpha$ -GAL A y está ligada al cromosoma X. Las mujeres pueden expresar todo el espectro de la enfermedad desde indolente hasta severo.**

Lo cierto es que existe una gran variabilidad en el grado de inactivación del cromosoma X afectado (hipótesis de Lyon), lo que podría explicar en parte el **alto porcentaje de variabilidad en la actividad enzimática encontrado en mujeres con enfermedad de Fabry**, en las que no se puede descartar aún la enfermedad con una actividad enzimática normal. En conjunto, estos datos nos dicen que la enfermedad puede estar infradiagnosticada en mujeres, bien porque el fenotipo con el que se expresa va a ser diferente al de los hombres, bien porque el diagnóstico puede ser incompleto si solo se determina la actividad enzimática.

Hay tres aspectos para discutir con respecto al embarazo y la enfermedad de Fabry: la evolución de la enfermedad, en mujeres tratadas frente a aquellas que no fueron tratadas; las complicaciones gestacionales que parecen estar asociadas, y la seguridad en el uso de la TSE.

En cuanto al primer punto, Holmes et al.<sup>2</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre el impacto de la enfermedad en 41 mujeres (solo 4 con TSE) con enfermedad de Fabry, que a lo largo de un seguimiento de años sumaron un total de 102 embarazos. El hallazgo más frecuente fue la aparición de proteinuria en el 37 %, seguido de acroparestesias 31 %, cefalea 22 % y diarrea 27 %. No se recogió ningún caso de infarto cerebral, trombosis venosa o insuficiencia renal. No se estudió el subgrupo que recibió TSE. Fernández et al.<sup>3</sup> analizaron a 6 pacientes tratadas con agalsidasa alfa a una dosis de 0,2 mg/kg cada 14 días durante el embarazo: 3 de ellas presentaron, al suspender la TSE en el primer trimestre, crisis de dolor lacerante en las extremidades, por lo que se decidió reiniciarla, con remisión de los síntomas.

Por lo tanto, sobre la base de los datos aportados por Holmes<sup>2</sup>, parece evidenciarse que **1/3 de las pacientes asintomáticas antes del embarazo comenzaran con síntomas** y, de otro lado, Fernández<sup>3</sup> pone de manifiesto que detener el tratamiento con TSE condiciona un empeoramiento, especialmente de los síntomas neuropáticos y digestivos.

☆ **El segundo punto es el análisis de las complicaciones asociadas con el embarazo. Se describió una relación estadísticamente significativa con la presión arterial alta<sup>2</sup>, que se notificó en el 10,8 % de los embarazos, una cifra que no difiere de la observada en mujeres embarazadas sanas<sup>4</sup>, aunque la mitad se complicó por preeclampsia (4,9 %, en comparación con 2-3 % de la descrita en embarazos de mujeres sanas<sup>5</sup>).**

**El mecanismo de la preeclampsia en el embarazo normal parece estar relacionado con una elevación de fms solubles**, como la tirosina quinasa tipo 1 (sFlt-1), que actúa neutralizando dos proteínas proangiogénicas básicas: el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En la enfermedad de Fabry, el mecanismo es probablemente diferente y la determinación de estos factores en la sangre no debería estar alterado. Es importante aclarar que en algún trabajo se ha objetivado la presencia de depósitos de Liso-Gb3 en trofoblastos placentarios, células endoteliales y músculo liso de los vasos de la decidua y del cordón umbilical<sup>6</sup>. El exceso de Liso-Gb3 libera directamente radicales de oxígeno (ROS o especies reactivas de oxígeno), al tiempo que reduce la actividad de óxido nítrico endotelial (NO). Este desequilibrio podría explicar la disfunción endotelial de estos pacientes<sup>7</sup>. Además, en la enfermedad de Fabry aparece un engrosamiento de la íntima y de la capa muscular de la pared arterial, que se produce a expensas de una mayor celularidad. La hipótesis es que la Liso-Gb3, a concentraciones similares a las alcanzadas en el plasma de individuos sintomáticos, estimula directamente la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular y no de fibroblastos<sup>8</sup>. Estos factores, juntos, determinan el desarrollo de una enfermedad vascular<sup>9</sup>. Clínicamente, no hay diferencias entre ambos tipos de preeclampsia y solo la determinación de los niveles de Liso-Gb3 y de PIGF puede ayudar a diferenciarlas.

Por lo tanto, **la gravedad de la enfermedad de Fabry en la madre es un factor potencial para evaluar el grado de acumulación de Liso-Gb3 en la placenta**, pudiendo ser un factor precipitante para la preeclampsia. Bowman et al.<sup>10</sup> analizaron la placenta de una madre tratada con agalsidasa alfa y la de otra que no fue tratada. El análisis histopatológico solo mostró depósitos en la paciente tratada, por lo que los autores concluyeron que esta variabilidad estaba relacionada con la gravedad de la enfermedad, lo que podríamos determinar con los niveles de Liso-Gb3 y la respuesta a la TSE.

Con respecto al último punto, hay pocos datos sobre la seguridad del uso de la TSE en mujeres embarazadas. El estudio más amplio es del año 2018 y solo se recogieron 6 casos de mujeres tratadas con agalsidasa alfa antes y durante el embarazo<sup>5</sup>. El medicamento fue bien tolerado

y no se recogieron complicaciones ni efectos adversos durante el embarazo, así como tampoco defectos ni patologías en los recién nacidos. Hay otros 8 casos notificados<sup>2,10-12</sup>, tratados con agalsidasa beta o agalsidasa alfa, con buena tolerancia durante el embarazo y sin afectar al recién nacido.

En este contexto, la Food and Drug Administration (FDA) incluye la TSE dentro de la enfermedad de Fabry en la categoría de embarazo B2: medicamentos que han sido tomados solo por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres de edad fértil, sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto humano. Aunque la EMA no se ha posicionado, la FDA considera su uso durante el embarazo como categoría B2.



## Conclusión

- **El tratamiento en las pacientes con enfermedad de Fabry no debería interrumpirse, pudiendo proporcionar directamente efectos beneficiosos, como el control de los síntomas (sobre todo clínica digestiva y algica) y la progresión de la enfermedad a un plano cardiaco o renal.**
- **Si bien según ficha técnica, Fabrazyme no se debería utilizar en el embarazo, salvo si fuese claramente necesario, este caso plantea la existencia de potenciales efectos graves durante el embarazo, fundamentalmente la preeclampsia, y un agravamiento de los síntomas y de la enfermedad, lo que nos llevaría a considerar su uso durante el embarazo.**
- **Aunque la EMA no se ha posicionado, la FDA considera su uso durante el embarazo como categoría B2.**



## Bibliografía

1. Ficha técnica de Fabrazyme. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01188001/FT\\_01188001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01188001/FT_01188001.html.pdf)
2. Holmes A, Lancey D. A Retrospective Survey Studying the Impact of Fabry Disease on Pregnancy. *JIMD Rep.* 2015;21:57-63.
3. Fernández P, Fernández SO, González JGM, Fernández T, Fernández CC, Fernández SP. Enzyme Replacement Therapy in Pregnant Women with Fabry Disease: A case Series. *JIMD Rep.* 2019;45:77-81.
4. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
5. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:476.e1-5.
6. Thumberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2012;43:610-4.
7. Shen JS, Meng XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab.* 2008;95:163-8.
8. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:2812-7.
9. Rombach SM, Twickler TB, Aerts JM, Linthorst GE, Wijburg FA, Hollak CE. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab.* 2010;99:99-108.
10. Bouwman MG, Hollak CE, van den Bergh Weerman MA, Wijburg FA, Linthorst GE. Analysis of placental tissue in Fabry disease with and without enzyme replacement therapy. *Placenta.* 2010;31:344-6.
11. Germain DP, Bruneval P, Tran T, Balouet P, Richalet B, Benistan K. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet.* 2010;53:111-2.
12. Blasco F, Guillamón AE, Muñoz S. Enfermedad de Fabry y embarazo. Situación actual y revisión de la evidencia. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2021;48:646.



## CASO 02

### VARÓN DE 41 AÑOS

# Importancia de la biopsia renal para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Fabry



### **Dr. Víctor Martínez Jiménez**

Servicio de Nefrología  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca  
Murcia

Varón de 41 años, sin antecedentes de interés. En mayo de 2018 fue remitido a Cardiología por un electrocardiograma en el que se apreciaba onda R de alto voltaje.

En la **anamnesis dirigida** destacan: acroparestesias leves desde hace años e hipohidrosis. No presenta lesiones dermatológicas. En la exploración oftalmológica se detecta *córnea verticillata* (imagen 1).



Imagen 1. *Córnea verticillata*.

La **sospecha clínica** es de **enfermedad de Fabry** y los niveles de alfa-galactosidasa A son bajos: 0,4 mmol/l/h (valores normales: 2,4-10,2). En el estudio genético solicitado, el hallazgo de una variante de significado clínico incierto del gen *GLA* no descrita previamente, *Tyr200Asn*, no permite confirmar el diagnóstico de sospecha por falta de familiares para hacer un estudio de cosegregación.

## HISTORIA CLÍNICA

**VARÓN 41 AÑOS**

SIN ANTECEDENTES DE INTERÉS (NO HIPERTENSO NI DIABÉTICO)

### ECOCARDIOGRAFÍA

En la ecocardiografía se observaba miocardiopatía hipertrófica apical no obstructiva de 18 mm

### RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDÍACA

En la resonancia magnética nuclear cardíaca se observaba miocardiopatía hipertrófica de distribución asimétrica y sin fibrosis

### ANTECEDENTES FAMILIARES

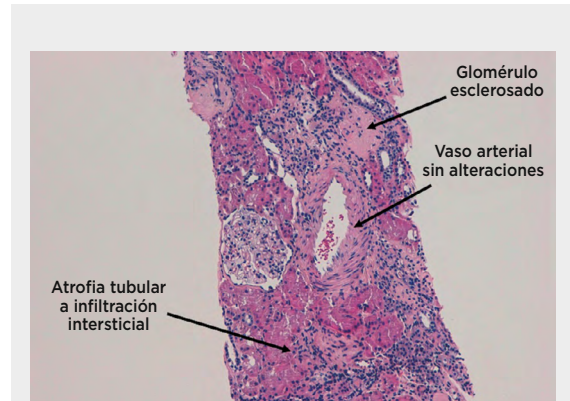
Toda su familia vive en Marruecos, por lo que no podemos realizar cribado familiar. Aporta un informe de su madre, que tiene miocardiopatía hipertrófica. No refiere antecedentes de nefropatía familiar

## Historia nefrológica

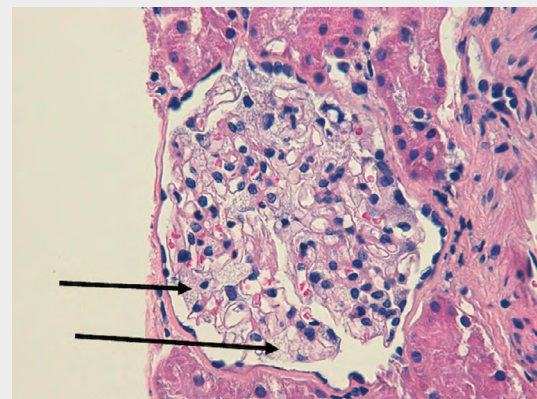
Se remite a Nefrología por los valores detectados en la **analítica de julio de 2018**: creatinina 1,31 mg/dl, filtrado glomerular 68 ml/min, proteinuria 1,27 g/día, albuminuria 1,17 g/día, sin hematuria, resto normal. Se inicia tratamiento con lisinopril 5 mg/día por proteinuria significativa.

En **analíticas previas** destacaban en 2013: creatinina 0,98 mg/dl, sin proteinuria; y en 2015: proteinuria 75 mg/ml. La ecografía renal mostraba riñones normales, sin hidronefrosis. La inmunología y serología son normales.

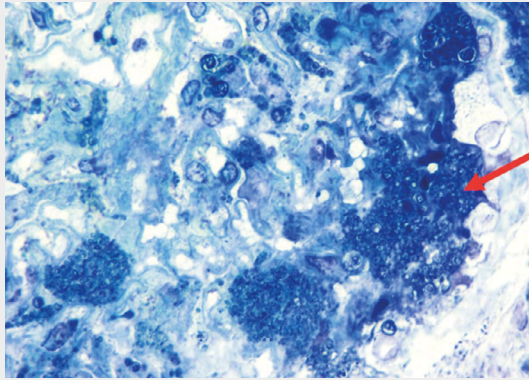
Se realiza una **biopsia renal**, que pasamos a describir según técnicas utilizadas. En **la tinción de hematoxilina-eosina x 100** se observa: cilindro renal con glomérulos esclerosados y otros de aspecto vacuolizado, leve atrofia tubular e infiltrado intersticial; sin lesiones en los vasos (**imagen 2**). En **aumento x 400** destacamos un glomérulo de mayor tamaño con abundante vacuolización del citoplasma de los podocitos (**imagen 3**). En **la tinción de azul de toluidina**, con cortes semifinos, se observan abundantes inclusiones en el citoplasma de los podocitos (**imagen 4**). En la inmunofluorescencia a nivel glomerular, la positividad de C3 e IgM en lesiones de aspecto cicatricial/segmentaria fue débil y focal; IgA, IgG, C1q, kappa, lambda, fibrinógeno y albúmina fueron negativos. En el **microscopio electrónico** aparece un material electrodensito laminar dispuesto en forma concéntrica o laminar, llamado cuerpos de cebra, compatibles con EF (**imagen 5**).



**Imagen 2.** Biopsia renal: tinción de hematoxilina-eosina (x 100).



**Imagen 3.** Biopsia renal: tinción de hematoxilina-eosina (x 400).



**Imagen 4.** Biopsia renal: tinción de azul de toluidina.



**Imagen 5.** Biopsia renal: microscopio electrónico.

Tras la confirmación de enfermedad de Fabry por biopsia renal, se inicia terapia de sustitución enzimática (TSE): agalsidasa beta 1 mg/kg cada 2 semanas, con desaparición de las acroparestesias, mejoría de la proteinuria y función renal estable.

En los siguientes años ha seguido clínicamente asintomático. Analítica de **julio de 2020**: creatinina 1,1 mg/dl, filtrado glomerular 82 ml/min, proteinuria 0,73 g/día y albuminuria 523 mg/día. Analítica de **mayo de 2022**: creatinina 1,3 mg/dl, filtrado glomerular 66 ml/min, proteinuria 1,08 g/día y albuminuria 819 mg/día.

## Discusión

La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, que provoca el déficit de la enzima alfa-galactosidasa A, con el consiguiente depósito intracelular de globotriaosilceramida (Gb3) en distintos tejidos y afectación multiorgánica<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas se inician en la infancia: acroparestesias, dolor neuropático en pies y manos, angioqueratomas, hipohidrosis y córnea *verticillata*. A partir de la tercera década de la vida, se añaden otras manifestaciones: miocardiopatía hipertrófica, proteinuria, enfermedad renal crónica e ictus<sup>2</sup>.

La existencia de una expresión clínica variable con formas incompletas o tardías de la enfermedad dificulta y retrasa el diagnóstico en muchos pacientes<sup>3</sup>. La importancia de un diagnóstico de enfermedad de Fabry es clave para el inicio precoz de TSE, que pueda evitar o frenar la progresión de la nefropatía y prevenir complicaciones extrarrenales<sup>4</sup>. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la sospecha clínica inicial. El siguiente paso es detectar una baja actividad enzimática de alfa-galactosidasa A<sup>5</sup>, confirmando después la variante patogénica en el gen de la alfa-galactosidasa A (*GLA*) por estudio genético. A pesar de haberse descrito más de 800 mutaciones en este gen, existen otras de dudosa patogenidad<sup>6</sup>. En estos casos, como sucedió en nuestro paciente, la biopsia renal es fundamental para diagnosticar la enfermedad.

★ **Además de para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Fabry, otras indicaciones de la biopsia renal son: descartar afectación renal precoz en ausencia de albuminuria, establecer la gravedad de la enfermedad, diferenciar otras lesiones glomerulares asociadas (como en caso de coexistir síndrome nefrótico), valorar iniciar TSE o monitorizar la respuesta a esta<sup>7,8</sup>.**

Los hallazgos histológicos renales se caracterizan principalmente por los depósitos de Gb3 en los podocitos, pero también pueden aparecer en mesangio y endotelio. Progresivamente, aparecen esclerosis glomerular, lesiones vasculares y fibrosis intersticial, con desarrollo de glomeruloesclerosis segmentaria y focal<sup>9</sup>. Clínicamente, se manifiesta con proteinuria (que puede ser en rango nefrótica hasta en el 20 %), enfermedad renal progresiva e hipertensión arterial.

La proteinuria mayor de 1 g/día y el descenso del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico son factores predictores negativos de progresión pero, a pesar de iniciar TSE, el filtrado glomerular continuará disminuyendo<sup>10</sup>. En un estudio multicéntrico de 24 pacientes con enfermedad de Fabry clásica tratada con

TSE durante 10 años, se realizó una biopsia renal para analizar la respuesta al tratamiento. Las dosis de agalsidasa alfa o beta bajas (0,2 mg/kg/cada dos semanas) no eliminaron completamente el depósito Gb3 de los podocitos, mientras que, en la mayoría de los pacientes, las dosis altas (1 mg/kg/cada dos semanas) sí lo consiguieron aclarar<sup>11</sup>.

De ahí la necesidad de iniciar tratamiento precozmente, que permitirá preservar la función renal. Además se pueden asociar antiproteinúricos, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina, que, al hacer disminuir la proteinuria por debajo de 0,5 g/día, enlentecen la progresión de la enfermedad renal crónica<sup>12</sup>. Aunque, aún no estudiados, los actuales inhibidores de cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) también podrían tener un papel nefroprotector en este sentido.



## Conclusión

- La biopsia renal es una herramienta útil para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Fabry, sobre todo en los casos donde el estudio genético no ha podido confirmar la patogenicidad de una variante de significado clínico incierto.
- La biopsia renal permite diagnosticar la afectación renal subclínica de la enfermedad, valorar el pronóstico y descartar otras causas de nefropatía asociadas; así como monitorizar la evolución del depósito en el podocito tras iniciar TSE.
- En la enfermedad de Fabry, el inicio precoz de TSE preserva la función renal. Si se retrasa el tratamiento con proteinuria >1 g/día, la evolución es irreversible.



## Bibliografía

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
2. Ortiz A, Sánchez-Niño MD. Diagnosis and treatment of Fabry disease. *Med Clin (Barc).* 2017;148(3):132-8.
3. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):769-75.
4. Wanner C, Oliveria JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2220-8.
5. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(2):509-14.
6. Germain DP, Levade T, Hachulla E, Knebelmann B, Lacombe D, Seguin VL, et al. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease. *Clin Genet.* 2022;101(4):390-402.
7. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011;79(6):663-70.
8. Jaurrette S, Antongiovanni N, Perretta F. Fabry nephropathy. Role of nephrologist and clinical variables associated with the diagnosis. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(3):294-300.
9. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022;137(1-2):49-61.
10. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):1042-9.
11. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, et al. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1470-9.
12. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet.* 2015;52(12):860-6.



## CASO 03

### MUJER DE 49 AÑOS

# Debut de enfermedad de Fabry en mujer con afectación cardiovascular grave

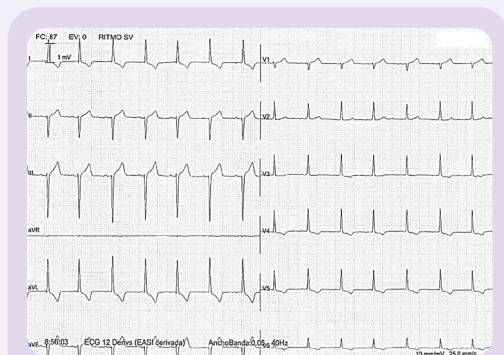


### *Dr. Juan José Santos Mateo*

Servicio de Cardiología  
Hospital Rafael Méndez  
Lorca. Murcia

Se trata de una mujer de 49 años, sin antecedentes relevantes previos, que presentó, en mitad de la noche, mientras dormía, un ronquido y la posterior aparición de movimientos tónico-clónicos que cedieron a los pocos minutos, permaneciendo inconsciente. Tras ello, los familiares alertaron al servicio de emergencias, quienes encontraron a la mujer en **parada cardiorrespiratoria** e iniciaron las maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada. El primer ritmo cardíaco objetivado fue una fibrilación ventricular, por lo que se realizaron hasta 4 descargas; se administraron amiodarona y adrenalina iv y, tras 15 minutos más, se consiguió recuperar el ritmo sinusal, sin alteraciones de la repolarización ventricular sugestivas de isquemia aguda (**imagen 1**).

Tras interrogar a los familiares, refirieron que 15 días antes la paciente había presentado un **cuadro de pérdida de consciencia catalogada de probable crisis tónico-clónica**, que estaba pendiente de valoración por parte de Neurología.



**Imagen 1.** Electrocardiograma posparada cardiorrespiratoria.

## HISTORIA CLÍNICA

**MUJER 49 AÑOS**

SIN TRATAMIENTO  
CRÓNICO

### SIN RIESGO CARDIOVASCULAR

Sin otros factores de riesgo cardiovascular ni otras patologías conocidas

### HIPERTENSA LEVE

Hipertensa leve en tratamiento tanto dietético como con ejercicio físico

### ANTECEDENTES FAMILIARES

Tampoco tiene antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, muerte súbita, insuficiencia renal o hemodiálisis

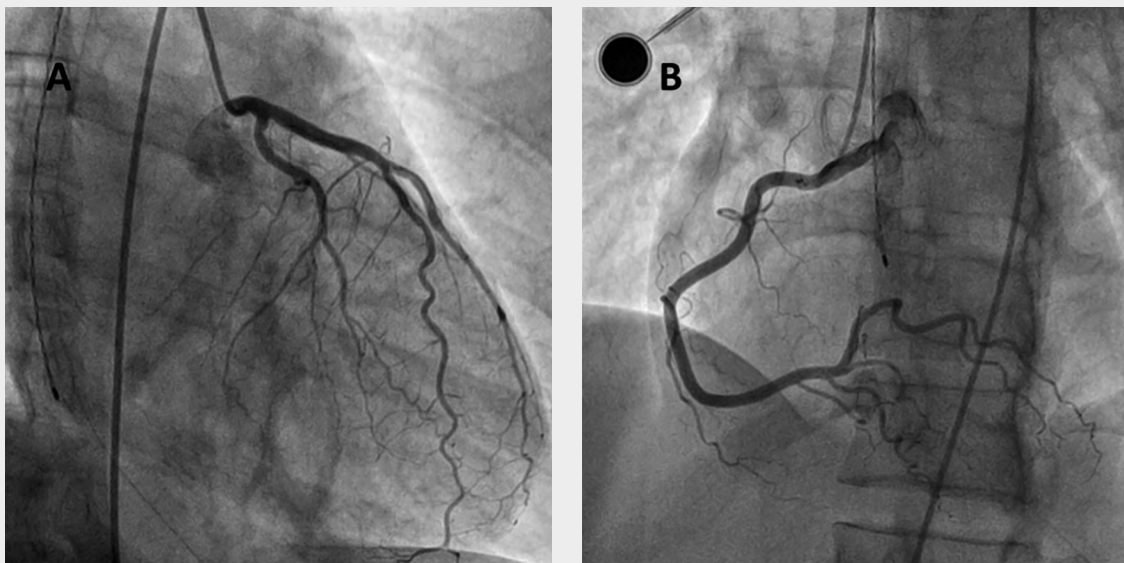
## Historia cardiológica

A su llegada al hospital, la paciente estaba hemodinámicamente estable, con tensión arterial de 110/88 mmHg, frecuencia cardíaca de 78 lpm, intubada con FiO<sub>2</sub> 100 % manteniendo SatO<sub>2</sub> 100 %, lactato 4 mmol/l, aunque en estado comatoso, por lo que se inició terapia con hipotermia a 33 °C.

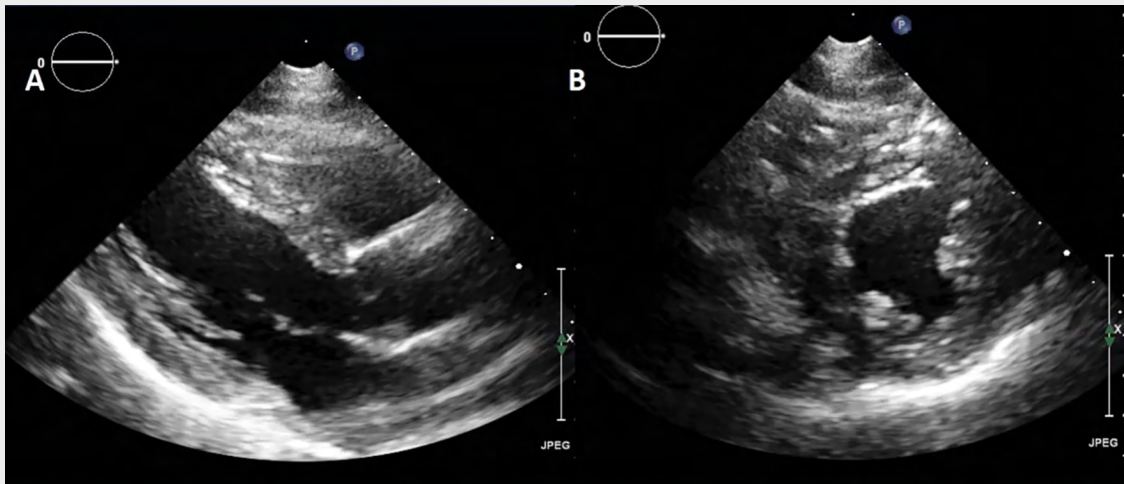
El primer electrocardiograma realizado mostraba un ritmo sinusal sin alteraciones de la conducción auriculoventricular ni intraventricular, pero **eran evidentes las marcadas alteraciones de la repolarización con T negativas simétricas en las derivaciones precordiales izquierdas, I y aVL (imagen 1)**. Se realizó una TC craneal que evidenciaba un edema cerebral difuso, sin imágenes de sangrado, y una angio-TC pulmonar que descartaba un tromboembolismo como causa de la parada. Tras el recalentamiento, se decidió hacer una coronariografía, que no mostraba lesiones significativas (imagen 2). Durante el ingreso en la Unidad Coronaria, únicamente se objetivó en la monitorización la aparición de extrasístoles ventriculares y supraventriculares escasas.

El ecocardiograma mostraba un ventrículo izquierdo de dimensiones normales, con hipertrofia concéntrica ligera-moderada de 12-13 mm, FEVI normal y sin valvulopatías significativas (imagen 3).

La evolución en la Unidad Coronaria fue muy tórpida, debido a la aparición de varias complicaciones típicas de los cuidados intensivos: neumonía asociada a la ventilación e infección urinaria asociada al sondaje por *Candida*, además de precisar de traqueostomía percutánea por la intubación prolongada. Como secuelas presentó una encefalopatía posanóxica con tetraparesia leve, déficit visual cortical grave y déficit cognitivo, aunque con mejoría progresiva, por lo que, finalmente, se decidió el implante de un desfibrilador automático implantable en prevención secundaria. Tras un período prolongado para el tratamiento neurorrehabilitador de 3 meses, fue remitida a la Unidad de Cardiopatías Familiares para continuar el estudio etiológico y familiar, con el **diagnóstico inicial de parada cardiorrespiratoria secundaria a fibrilación ventricular primaria, hipertrofia ventricular moderada y coronarias sin lesiones**.



**Imagen 2.** Coronariografía sin lesiones significativas. A: coronaria izquierda. B: coronaria derecha.



**Imagen 3.** Ecocardiografía. Hipertrofia concéntrica ligera-moderada. A: plano paraesternal eje largo. B: plano paraesternal eje corto.

En dicha unidad se realizó un estudio genético mediante un panel de NGS (Next-Generation Sequencing), que incluía el examen de 218 genes asociados a miocardiopatías o canalopatías causantes de muerte súbita. El resultado mostraba el hallazgo de una variante de tipo *missense* en heterocigosis en el gen *FHOD3* (Arg637Gln), que no justificaba la patología, y de una variante *missense* en heterocigosis de significado incierto en el gen *GLA* (Asp313Gly), de patogenicidad desconocida.

★ Además, se realizó la medición de los niveles de globotriaosilesfingosina (Liso-Gb3), que se encontraban por encima del límite normal (2,7 ng/ml; LN <1,8 ng/ml), objetivándose así otra manifestación típica de la enfermedad de Fabry, como es la presencia de córnea verticillata.

Se realizó una RM cardíaca, aunque no fue valorable por la presencia de múltiples artefactos provocados por el desfibrilador. Tras completar el estudio, **se descartó la afectación renal, neurológica y cutánea**. Por todo ello, finalmente **fue diagnosticada de enfermedad de Fabry**.

De forma paralela al estudio de la probando, se inició el *screening* en cascada familiar, que permitió evaluar la presencia de afectación familiar y ayudó a confirmar la patogenicidad de la variante mediante la valoración de la cosegregación familiar (**imagen 4**). A partir de los datos recogidos, se ha diagnosticado a otros cuatro afectados y tres portadores asintomáticos (**imagen 4**).

El primer afectado fue el hermano (43 años). Los niveles de alfa-galactosidasa estaban claramente disminuidos (0,4  $\mu\text{mol/l}$ ; LN 2-11,7  $\mu\text{mol/l}$ ), con elevación del Liso-Gb3 (18,4 ng/ml; LN <4 ng/ml). En el estudio ecocardiográfico presentaba una hipertrofia grave (17 mm), que se corroboró por RM, sin mostrar fibrosis. Además, tanto el Holter como la ergometría fueron normales; con leves acroparestesias, y se descartó la posible afectación renal, cutánea y ocular.

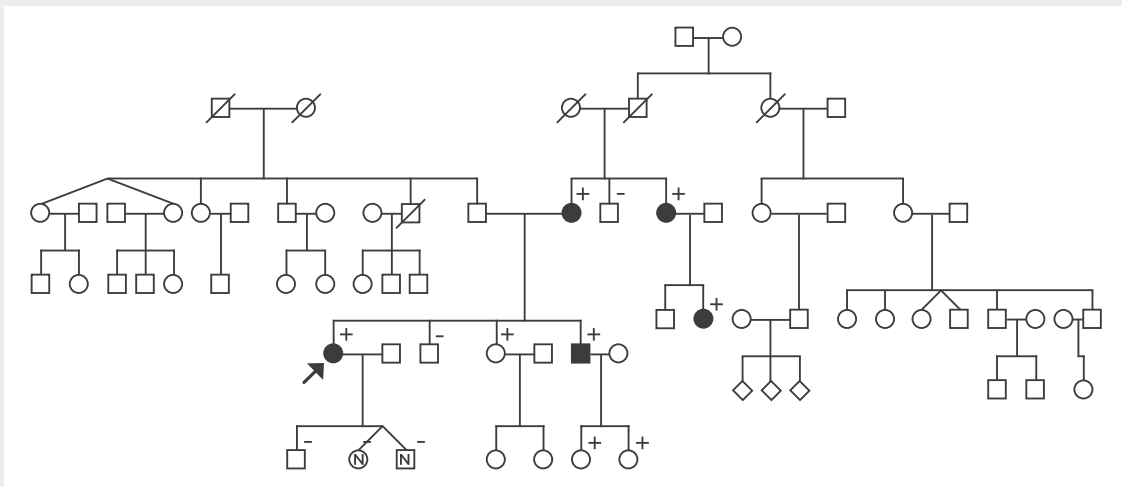


Imagen 4. Árbol familiar.

**En el estudio genético presentaba ambas variantes en los genes *FHOD3* y *GLA*.** Sus dos hijas eran portadoras obligadas de la variante del gen *GLA*. En la madre (77 años) se detectaron una hipertrofia ventricular grave (16 mm), un trastorno de la conducción de tipo bloqueo auriculoventricular de primer grado y un bloqueo bifascicular, sin arritmias, pausa o bloqueos avanzados en la monitorización electrocardiográfica. Respecto al estudio genético, era portadora de la variante en el gen *GLA*. Además, presentaba síntomas de neuropatía periférica. La hermana (47 años) era portadora de ambas variantes y no mostró ningún hallazgo compatible con la afectación cardíaca ni sistémica.

Por la rama materna se ha encontrado a otros dos afectados: la tía y la prima de la probando. Ambos casos presentan hipertrofia ventricular moderada (15 mm) y ligera (12 mm), respectivamente, con actividad alfa-galactosidasa reducida y fueron portadoras de la variante en *GLA*. La tía tiene antecedentes de ictus y la prima había sido diagnosticada de fibromialgia por clínica digestiva y articular que podría justificarse por la enfermedad de Fabry.

Hasta la fecha se ha decidido iniciar tratamiento en tres pacientes de la familia en los que se ha demostrado afectación cardíaca. Dada la situación clínica de la probando (en proceso de recuperación neurológica con importantes secuelas) y que la mutación era susceptible de tratamiento oral con la chaperona, **se decidió iniciar tratamiento con migalastat (123 mg/48 horas) para facilitar la adherencia.** Por el contrario, tanto en el caso del hermano como de la prima se decidió iniciar la terapia de sustitución enzimática (TSE) con agalsidasa beta (1 mg/kg/2 semanas).

☆ **Durante el seguimiento posterior no se ha observado progresión de la enfermedad a nivel cardíaco, no se han producido episodios clínicos y la terapia ha sido bien tolerada en todos los pacientes.**

## Discusión

La enfermedad de Fabry es una enfermedad rara ocasionada por el déficit de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -GAL A), que ocasiona el depósito intracelular de glucoesfingolípidos, globotriaosilceramida (Gb3) y su forma deacilada, Liso-Gb3, y afecta al endotelio vascular, a otros órganos, como el corazón y el riñón, y al sistema nervioso. **Se trata de una enfermedad hereditaria, ligada al cromosoma X, provocada por variantes patogénicas en el gen GLA**, que codifica la enzima  $\alpha$ -GAL A. Se clasifica en dos tipos: la forma clásica, con afectación precoz y grave en la infancia (proteinuria e insuficiencia renal, miocardiopatía hipertrófica, ictus o hipoacusia), producida por déficits muy importantes (con actividad residual  $<1\%$ ) o ausencia completa de actividad de la enzima, y la forma tardía, que provoca fenotipos más leves y de aparición tardía en la edad adulta, debida a déficits parciales enzimáticos. La clínica ocasionada en las formas tardías es más heterogénea, variando desde formas leves hasta algunas de afectación limitada a un órgano, principalmente cardíaca (variante cardíaca); y, sobre todo, en las mujeres, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X<sup>1-3</sup>. La prevalencia de la enfermedad de Fabry entre los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se estima en torno al 0,5-1 %, y entre el 0,2-1% de los pacientes en hemodiálisis<sup>14</sup>. El diagnóstico en varones se realiza a través de la determinación de la actividad enzimática; sin embargo, en las mujeres es preciso realizar un estudio genético, dado que los niveles enzimáticos pueden ser normales. Además, se ha propuesto como una herramienta útil para la predicción de la patogenicidad de las variantes encontradas en los estudios genéticos la medición de los niveles de Liso-Gb3<sup>1</sup>.

☆ **La principal manifestación cardíaca es la hipertrofia ventricular, que se asocia a fibrosis miocárdica, alteración del sistema de conducción, arritmias e insuficiencia cardíaca.**

La patología cardiovascular supone la principal causa de mortalidad entre los pacientes afectados por la enfermedad de Fabry (75 %), siendo especialmente relevantes los episodios por muerte súbita (62 %) y la necesidad de implantar un marcapasos (8 % a 5 años). La prevalencia de arritmias ventriculares se sitúa en torno al 15 % y se han identificado como factores predictivos: el sexo masculino, una edad mayor de 40 años, el grado de hipertrofia ventricular, las taquicardias ventriculares no sostenidas y la presencia de fibrosis en la RM cardíaca. Sin embargo, a pesar de que la aparición de HVI en las mujeres es más tardía con respecto a los hombres, la presencia de fibrosis se ha confirmado entre estas incluso con grosores ventriculares normales<sup>5-7</sup>.

**El tratamiento con TSE en los pacientes afectados con la enfermedad de Fabry ha demostrado reducir el riesgo de episodios clínicos y la mortalidad renal, cardíaca y cardiovascular**, siendo más consistente la evidencia a favor de la agalsidasa beta<sup>2,3</sup>. Además, se ha aprobado la utilización de la terapia oral con migalastat en pacientes con variantes susceptibles.





## Conclusión

- La enfermedad de Fabry es una enfermedad multisistémica con una amplia variabilidad clínica, por lo que es imprescindible la valoración y el manejo por parte de un equipo multidisciplinar.
- La principal causa de mortalidad en la enfermedad de Fabry es la causa cardíaca, siendo muy relevantes los casos de muerte súbita.
- La TSE ha demostrado prevenir complicaciones y mejorar el pronóstico de los pacientes afectados, siendo vital el diagnóstico y el tratamiento precoz.



## Bibliografía

1. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jul;22(7):1076-96.
2. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):416-27.
3. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* Sep-Oct 2022;137(1):49-61.
4. Herrero Calvo JA. Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología.* Febrero de 2008;28(1):13-9.
5. Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace.* 2018 Sep 1;20(F12):f153-61.
6. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, et al. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace.* 2011 Dec;13(12):1781-8.
7. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011 Jun;4(6):592-601.

## CASO 04

### VARONES DE 50 Y 40 AÑOS

# Observaciones clínicas del efecto del *switch* de agalsidasa beta a agalsidasa alfa y el *switch back* a agalsidasa beta



### ***Dr. Luis Marcas Vila***

Servicio de Nefrología  
Hospital Universitari Joan XXIII  
Tarragona

### **Paciente 1 (50 AÑOS)**

Enfermedad de Fabry diagnosticada en 2002 a raíz de una biopsia renal tras un trasplante renal con afectación multiorgánica (renal, digestiva, neuropática, ORL y cardíaca). Se evidenció mutación GLA pGly116Val. c.347G>T.

Nefropatía del implante por poliomavirus desde 2003.

Ingreso en 2009 por bacteriemia por *Streptococcus agalactiae* con focalidad en una placa de celulitis en la extremidad inferior izquierda.

Hipoacusia neurosensorial desde 2002.

Ha seguido terapia de sustitución enzimática (TSE) de la enfermedad de Fabry con agalsidasa beta, 1 mg/kg cada 14 días en infusión endovenosa durante 2 horas desde 2002. Durante el ingreso de 2009 en otro centro, por temas administrativos, dejó de recibir una dosis de tratamiento con agalsidasa beta y experimentó la sintomatología que había presentado antes de iniciar la TSE.

**Tratamiento habitual:** prednisona 2,5 mg y tacrolimus 1,5 mg cada 12 horas. También toma alopurinol 200 mg y furosemida 40 mg.

**Analítica:** urea 105 mg/dl, creatinina: 2,12 mg/dl, hemoglobina 15,5 g/dl, sedimento normal, sin proteinuria.

**Ecocardiograma:** ventrículo izquierdo no dilatado con hipertrofia concéntrica ligera. Función contráctil conservada. Ventrículo derecho conservado.

## Paciente 2 (40 AÑOS)

Diagnosticado de enfermedad de Fabry a raíz de un estudio familiar.

Ha seguido tratamiento con agalsidasa beta 1 mg/kg cada 14 días en infusión endovenosa durante 3 horas desde 2002.

**Ecocardiograma:** ventrículo izquierdo en el límite superior de la normalidad, no hipertrófico, con función sistólica conservada.

## HISTORIA CLÍNICA

VARÓN 50 AÑOS

SIN HÁBITOS TÓXICOS NI ALERGIAS MEDICAMENTOSAS CONOCIDAS

### ENFERMEDAD DE FABRY

Enfermedad de Fabry diagnosticada en 2002 a raíz de una biopsia renal tras un trasplante renal con afectación multiorgánica (renal, digestiva, neuropática, ORL y cardíaca). Se evidenció mutación GLA pGly116Val. c.347G>T



### INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis segmentaria y focal diagnosticada mediante biopsia renal. Realizó programa de hemodiálisis de 2001 a 2002. Trasplante renal de donante cadáver en enero de 2002, que cursó con rechazo agudo corticosensible. Inmunosupresión con prednisona 2,5 mg y tacrolimus 1,5 mg cada 12 horas



### TROMBOSIS VENOSA

Trombosis venosa femoropoplítea izquierda en 1999



SÍNDROME ANSIOSO-DEPRESIVO

## HISTORIA CLÍNICA

**VARÓN 40 AÑOS**

SIN HÁBITOS TÓXICOS NI  
ALERGIAS MEDICAMENTOSAS  
CONOCIDAS

### FUNCIÓN RENAL NORMAL

Presenta función renal normal con sedimento normal y sin proteinuria

### ENFERMEDAD DE FABRY

Diagnosticado de enfermedad de Fabry a raíz de un estudio familiar

### ANTECEDENTES FAMILIARES

Hermano del paciente número 1



En junio de 2009, la compañía biotecnológica Genzyme identificó una contaminación viral (calicivirus del tipo Vesivirus 2117) en uno de los seis biorreactores de sus instalaciones de fabricación de agalsidasa beta, en Allston Landing, en los Estados Unidos de América. Se comunicó que no se sabía si el virus causaba enfermedades en humanos y que podía afectar a la cantidad, pero no a la calidad de las enzimas producidas en los biorreactores. Genzyme interrumpió temporalmente su producción, para la desinfección de los biorreactores, lo que resultó en una escasez mundial de agalsidasa beta.

**Este desabastecimiento mundial de agalsidasa beta llevó a reducciones involuntarias de la dosis** (dosis aprobada 1 mg/kg/2 semanas, dosis reducida 0,5 mg/kg/2 semanas) o un cambio a agalsidasa alfa (dosis administrada 0,2 mg/kg/2 semanas). Los pacientes estuvieron informados de la situación y, por decisión facultativa, se continuó el tratamiento a dosis plenas de agalsidasa beta hasta que Genzyme informó de la imposibilidad de suministrar más medicación.

En enero de 2010, debido a que persistía la escasez del medicamento, **se realizó el cambio de tratamiento de agalsidasa beta a agalsidasa alfa (0,2 mg/kg/14 días), en ambos pacientes a la vez.** El paciente número 1 empezó a quejarse de notar la sintomatología que había presentado antes de iniciar la TSE y que también le recordaba a la ocasión en que dejó de recibir el tratamiento durante el ingreso hospitalario mencionado anteriormente. El paciente número 2 se quejaba de que desde el inicio del tratamiento con agalsidasa alfa presentaba diarreas, decía que ya se había acostumbrado pero que no dejaba de ser molesto. La colonoscopia practicada mostró un pólipo hiperplásico y el resto del tramo explorado fue normal.

★ **Los pacientes solicitaron expresamente que, cuando hubiese de nuevo disponibilidad para el tratamiento con agalsidasa beta, a pesar de que el tiempo de infusión era más corto, se les volviese a administrar el fármaco que habían estado recibiendo durante años.**

En junio de 2012, una vez se reanudó el suministro, se realizó el cambio de nuevo a agalsidasa beta (dosis aprobada 1 mg/kg/14 días).

## Métodos

### CRITERIOS DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La progresión de la enfermedad se clasificó según el episodio asociado a la enfermedad de acuerdo con los siguientes criterios, o muerte.

- **Un episodio neurológico** se definió como un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio diagnosticado por un neurólogo.
- **Un episodio renal** se definió como la progresión de la enfermedad renal al estadio 5 de la enfermedad renal crónica (MDRD [Modification of Diet in Renal Disease] <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, trasplante de riñón, diálisis) o un aumento del 33 % en la creatinina plasmática en 2 puntos temporales consecutivos.
- **Un episodio cardíaco** se definió como arritmia cardíaca sintomática que requería medicación antiarrítmica, implantación de un desfibrilador automático implantable o marcapasos, hospitalización por insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca, infarto de miocardio, injerto de derivación de arteria coronaria o angioplastia coronaria transluminal percutánea.

- **La incidencia de episodios clínicos por año y por persona** se calculó desde el inicio del tratamiento con agalsidasa beta hasta el momento de la escasez y se comparó con la incidencia de episodios clínicos por año y por persona durante la escasez de agalsidasa beta. Dado que la incidencia de episodios clínicos puede aumentar como resultado del envejecimiento, existe la posibilidad de sobrestimar el riesgo de episodios después de la escasez al compararlo con todo el período de tratamiento anterior a la escasez. Para minimizar este riesgo, se comparó un período de tiempo igual previo a la escasez con un período posterior a la escasez.

### **FUNCIÓN RENAL**

La función renal se evaluó mediante la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la cantidad de excreción de proteínas en orina. La TFGe se calculó utilizando la fórmula del CDK-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) en adultos.

### **AFECTACIÓN CARDÍACA**

La afectación cardíaca se evaluó mediante ecocardiografía. El índice de masa ventricular izquierda (IMVI) se calculó mediante la fórmula de Devereux y se corrigió para la altura ( $m^{2.7}$ ).

## **Resultados**

### **EPISODIOS CLÍNICOS**

Durante el cambio de tratamiento a agalsidasa alfa no ocurrió ningún episodio clínico ni hubo progresión de la enfermedad. Tampoco se produjo ningún episodio clínico ni progresión de la enfermedad con el cambio de tratamiento a agalsidasa beta.

### **SÍNTOMAS CLÍNICOS**

Tras la primera dosis de agalsidasa beta desapareció la sintomatología referida, los pacientes dejaron de quejarse.

### **FUNCIÓN RENAL**

La función renal se mantuvo estable.

### **AFECTACIÓN CARDÍACA**

No se observaron cambios en los parámetros ecocardiográficos y el índice de masa cardíaca permaneció estable.

## **Discusión**

**La enfermedad de Fabry es una enfermedad lisosomal, hereditaria, ligada al cromosoma X, causada por mutaciones del gen de la alfa-galactosidasa A (GLA)** que provoca la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos no metabolizados, especialmente globotriaosilceramida, en las paredes de los vasos sanguíneos y la musculatura lisa. Las complicaciones son en su mayoría de origen vascular y comprenden insuficiencia renal progresiva, hipertrofia cardíaca, arritmias e infartos cerebrales. La enfermedad de Fabry se puede tratar con TSE desde 2001 y terapia con chaperonas (migalastat de Amicus) desde mayo de 2016.

**La TSE se basa en la administración de la enzima alfa-galactosidasa obtenida por ingeniería genética y tiene como objetivo restaurar la degradación defectuosa de los sustratos acumulados.** Actualmente son dos las TSE disponibles en Europa para el tratamiento de la enfermedad de Fabry: agalsidasa alfa (a una dosis registrada de 0,2 mg/kg/14 días) y agalsidasa beta (a una dosis registrada de 1,0 mg/kg/14 días), indicadas para la TSE a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry<sup>1,2</sup>. La agalsidasa alfa es una forma purificada de alfa-galactosidasa A obtenida por ingeniería genética a partir de una línea celular humana. La agalsidasa beta es también una forma purificada de alfa-galactosidasa A, pero obtenida de células de ovario de hámster.

Los ensayos controlados aleatorizados y los estudios clínicos observacionales con agalsidasa beta y agalsidasa alfa han demostrado que **la TSE es segura y eficiente para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry.**

El tratamiento con ambas preparaciones disminuye la globotriaosilceramida (Gb3) en biopsias de tejido, reduce la hipertrofia ventricular izquierda y estabiliza la función renal. Estos efectos parecen más prominentes en pacientes con afectación orgánica menos grave al inicio de la terapia.

Los estudios que comparan agalsidasa beta y agalsidasa alfa han demostrado que ambos tratamientos pueden retrasar algunas complicaciones de la enfermedad, pero no han mostrado una diferencia entre los dos tratamientos en términos de tasas de episodios clínicos. Los estudios mostraron una variación potencial con el tratamiento con agalsidasa beta, que causa más reducción de Liso-Gb3. La agalsidasa beta también puede tener un mayor efecto sobre el ventrículo izquierdo del corazón que la agalsidasa alfa<sup>3</sup>.

**Los pacientes en TSE con agalsidasa beta generalmente continuaron el tratamiento desde el inicio con las dosis aprobadas de 1,0 mg/kg/14 días.** Sin embargo, debido a una contaminación viral en 2009, el suministro mundial de agalsidasa beta fue limitado, por lo que muchos pacientes fueron tratados con una dosis reducida de agalsidasa beta y/o se cambiaron a agalsidasa alfa (*switch*). Ambos regímenes terapéuticos fueron bien tolerados

en relación con las reacciones a la infusión y la aparición de episodios clínicos, pero los pacientes desarrollaron con mayor frecuencia síntomas relacionados con enfermedad de Fabry y presentaron una disminución de la TFG<sup>4-6</sup>.

Una vez restaurado el suministro a mediados del 2012, algunos pacientes con enfermedad de Fabry volvieron a ser tratados con agalsidasa-beta (*switch back*). Entonces se realizaron algunos estudios de observación clínica.

En un estudio llevado a cabo después del cambio a agalsidasa alfa, **los pacientes con enfermedad de Fabry experimentaron una disminución continua en la TFG**, mientras que esta disminución se atenuó en los pacientes que se volvieron a cambiar a agalsidasa beta. Hubo un efecto positivo sobre los síntomas gastrointestinales: en el período de cambio a agalsidasa alfa muchos pacientes sufrieron síntomas gastrointestinales y, después de volver a cambiar a agalsidasa beta, la frecuencia de la diarrea típica relacionada con la enfermedad de Fabry disminuyó<sup>7</sup>. El aumento de la dosis de TSE a 1,0 mg/kg puede haber tenido un efecto positivo sobre el malestar gastrointestinal y el dolor típico de la enfermedad de Fabry.



## Conclusión

- El *switch* de agalsidasa beta a agalsidasa alfa fue seguro en relación con los episodios clínicos, la función o estructura del órgano, pero ocasionó síntomas relacionados con la enfermedad.
- El *switch back* a agalsidasa beta produjo mejoría de los síntomas gastrointestinales y del dolor típico de la enfermedad de Fabry.



## Bibliografía

1. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, 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.
2. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2743-9.
3. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. 2018;55:351-8.
4. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med*. 2012;14:779-86.
5. Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Cnaan-Kühl S, Krebs A, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:837-49.
6. Lenders M, Cnaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:952-62.
7. Krämer J, Lenders M, Cnaan-Kühl S, Nordbeck P, Üçeyler N, Blaschke D, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1362-72.



#### **PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:**

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (CN 961631.1): PVP: 3.426,35 €, PVP IVA: 3.563,40 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Marzo 2024. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*



Consulte la ficha técnica completa [aquí](#)

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (CN 758128.4): PVP: 558,51 €, PVP IVA: 580,85 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Marzo 2024. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*



Consulte la ficha técnica completa [aquí](#)



sanofi