

Descifrando **FABRY**

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE FABRY

Enfermedad de Fabry ¿cómo diagnosticar y tratar?

Mujer con variante no clásica de enfermedad de Fabry. ¿Se puede beneficiar de la terapia de sustitución enzimática?

Enfermedad de Fabry, ¿sólo para hombres?
Cardiopatía en mujeres con enfermedad de Fabry.
Importancia de una actuación precoz

Enfermedad de Fabry con progreso de la afectación cardiaca a pesar de doble dosis de agalsidasa alfa. Respuesta favorable tras el cambio a agalsidasa beta

© 2024 Evidenze Health España, S.L.U.
Passatge Ferrer i Vidal, 5
08008 Barcelona

ISBN: 978-84-128225-0-2
Depósito legal: B 4057-2024

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) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Descifrando FABRY

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE FABRY



Enfermedad de Fabry ¿cómo diagnosticar y tratar? Pág. 4

Dr. Gabriel de Arriba de la Fuente

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara
Catedrático de Nefrología. Universidad de Alcalá

**Mujer con variante no clásica de enfermedad de Fabry.
¿Se puede beneficiar de la terapia de sustitución enzimática?** Pág. 10

Dra. Vanessa Lopes Martín

Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Enfermedad de Fabry, ¿sólo para hombres? Cardiopatía
en mujeres con enfermedad de Fabry. Importancia de una
actuación precoz** Pág. 16

Dr. Rafael Cristóbal Bilbao y Dr. Justo Ruiz Ruiz

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

**Enfermedad de Fabry con progreso de la afectación cardiaca
a pesar de doble dosis de agalsidasa alfa. Respuesta favorable
tras el cambio a agalsidasa beta** Pág. 22

Dr. Juan Torras Ambrós

Servicio de Nefrología
Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

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

CASO 01

VARÓN DE 63 AÑOS

Enfermedad de Fabry ¿cómo diagnosticar y tratar?



Dr. Gabriel de Arriba de la Fuente

Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de Guadalajara
Catedrático de Nefrología
Universidad de Alcalá

Su historia renal comenzó en 1988, con la aparición de edemas maleolares. En el estudio realizado **se objetivó proteinuria en rango no nefrótico de 1,6 g/día con función renal normal**. El paciente refería una disminución de la sudoración con el ejercicio y molestias en las extremidades, con dolores frecuentes de características neuropáticas.

En la exploración física cutánea se observaron **lesiones maculopapulosas puntiformes rojo vinosas** en el área escrotal, periumbilical y mitad superior de ambos muslos. La ecografía renal fue normal y el ecocardiograma no mostró alteraciones.

HISTORIA CLÍNICA

VARÓN 63 AÑOS

ES TRABAJADOR
DEL CAMPO

ALERGIAS MEDICAMENTOSAS

No padece alergias
medicamentosas
conocidas

TRASPLANTE RENAL

Portador de trasplante
renal de donante
cadáver desde 2008

ANTECEDENTES FAMILIARES

El padre estuvo
en diálisis por una
nefropatía intersticial
secundaria a litiasis
renal y falleció de
cardiopatía isquémica
y la madre murió
tras una demencia
de origen vascular.
Tiene dos hermanas
diagnosticadas de
enfermedad de Fabry
heterocigótica

Con el diagnóstico de sospecha de enfermedad de Fabry se realizó una biopsia renal que confirmó el diagnóstico. La biopsia tenía 25 glomérulos, tres con esclerosis global y dos con esclerosis segmentaria; los restantes mostraban una mínima ampliación mesangial y los podocitos tenían citoplasmas distendidos con aspecto microvacuolar y reducción del espacio capsular. En la microscopia electrónica se observaron inclusiones laminares concéntricas tipo «figura de mielina» o «cuerpos cerebroides» en el citoplasma de las células glomerulares, tanto endoteliales como en los podocitos parietales y viscerales (imagen 1). Entonces se inició tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. El paciente presentó un deterioro progresivo de la función renal con proteinuria en rango no nefrótico.

☆ En 2001 se realizó un estudio de la actividad alfa-galactosidasa, que fue de 0,065 nmol/min/mg (7,4 % del control), y un estudio genético, objetivándose la mutación G183V en la secuenciación del exón 4.

En ese mismo año, se inició el tratamiento con agalsidasa beta con una dosis de 1mg/kg cada dos semanas como uso compasivo.

Con el tratamiento mejoraron los dolores neuropáticos y la capacidad de sudoración del paciente. No obstante, la función renal se deterioró y comenzó con un tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal en abril de 2004, con buena tolerancia, continuando con terapia enzimática. El paciente continuó el tratamiento con agalsidasa beta con infusiones cada 2 semanas del fármaco.

En 2007 se objetivó en el ecocardiograma una doble lesión mitroaórtica que supuso la implantación de una doble prótesis metálica. En el estudio histológico del miocardio y de las válvulas cardíacas se confirmó afectación por enfermedad de Fabry (imagen 2). Dada su situación clínica, fue transferido a tratamiento con hemodiálisis.

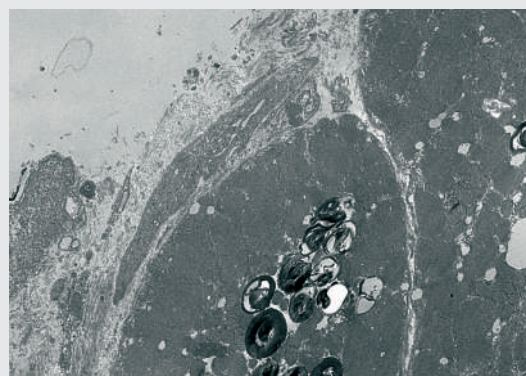


Imagen 1. Imagen típica de afectación celular por enfermedad de Fabry. Microscopia electrónica. Se observan cuerpos osmófilos constituidos por láminas concéntricas en el citoplasma.

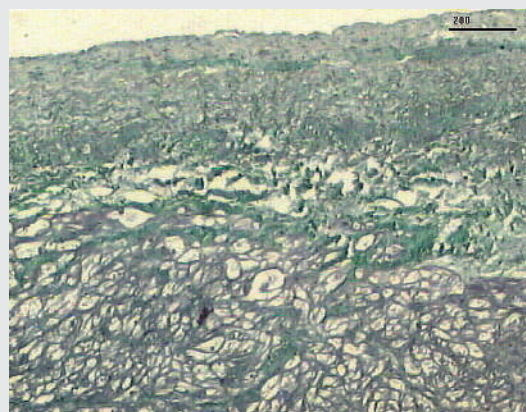


Imagen 2. El miocardio muestra fibrosis subendocárdica y los miocitos presentan un citoplasma claro con aspecto vacuolado. Tricrómico de Masson.

En agosto de 2008 recibió un trasplante renal de cadáver y se realizó tratamiento con esteroides, tacrolimus y micofenolato mofetil. El injerto conllevó una función renal inmediata, con creatinina basal de 1,2 mg/dl al alta.

En 2011 tuvo deterioro de la función renal, con creatinina de 2,3 mg/dl, por lo que se realizó una biopsia renal que fue compatible con rechazo agudo mediado por células T, siendo tratado con bolos de metilprednisolona con estabilización de la función renal.

En 2021, el paciente presenta una situación clínica aceptable. La función renal tiene deterioro importante con creatinina plasmática de 2,87 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 18 ml/min/1,73 m² de superficie y proteinuria de 1,07 g/día.

★ La concentración de alfa-galactosidasa es de 0,2 $\mu\text{mol/l/h}$ (2-11,7) y la de Liso-Gb3 de 69,2 ng/ml (<4). Se ha realizado el Mainz Severity Score Index teniendo 11 puntos en el score general y 10 en el neurológico.

En el ecocardiograma muestra hipertrofia biventricular con contractilidad conservada sin alteraciones segmentarias; la prótesis mitral es normal y la prótesis aórtica tiene una mínima dehiscencia en la inserción septal con insuficiencia moderada. En la TAC cerebral no se han observado alteraciones. Está en tratamiento con tacrolimus, micofenolato mofetil, hipolipemiantes, cinacalcet, paricalcitol, acenocumarol, bisoprolol y eritropoyetina subcutánea.

Discusión

La enfermedad de Fabry (OMIM 301500) es una enfermedad por depósito lisosomal originada por un déficit de alfa-galactosidasa que se hereda con un patrón ligado al cromosoma X. El déficit enzimático condiciona que glucoesfingolípidos, como globotriaosilceramida (Gb3) y globotriaosilesfingosina (Liso-Gb3), se acumulen en las células originando una enfermedad multisistémica¹⁻³. Los principales sistemas y órganos afectados son los nervios periféricos, riñones, corazón y cerebro^{4,5}. Por ello, es frecuente la aparición de neuropatía periférica, deterioro de función renal y proteinuria, y también de miocardiopatía y accidentes cerebrovasculares. Aunque afecta de un modo más grave a los varones, también las mujeres pueden padecer formas sintomáticas de la enfermedad⁶.

El diagnóstico de la enfermedad no es fácil y se debe tener un índice de sospecha elevado, sobre todo en etapas precoces de la vida y en pacientes que no tienen historia familiar clara^{7,8}. De este modo, pueden aparecer síntomas como acroparestesias o crisis dolorosas en extremidades agravadas por cambios de temperatura o el ejercicio físico. La hipohidrosis es un síntoma característico de la enfermedad. Las lesiones cutáneas típicas son los angioqueratomas, sobre todo en tronco, genitales y muslos. También pueden aparecer lesiones oculares, como cornea *verticillata*, cataratas subcapsulares y lesiones en conjuntiva y retina. **La afectación renal puede originar proteinuria y deterioro progresivo de la función, como sucedió en nuestro paciente.** La afectación cardíaca puede provocar diversa sintomatología derivada de la hipertrofia ventricular o de la afectación del sistema de conducción; así, puede aparecer insuficiencia cardíaca, valvulopatías o arritmias, como bradicardia o fibrilación auricular, e incluso muerte súbita. La afectación neurológica a nivel central puede ser variable, desde ataques isquémicos transitorios, sordera o vértigos de origen central a accidentes vasculares cerebrales^{7,8}. En la **tabla 1** se resumen los principales cuadros clínicos asociados a la enfermedad.

Tabla 1. Cuadros clínicos asociados a la enfermedad de Fabry.

Piel: angioqueratomas

Sistema nervioso periférico: acroparestesias, parestesias en extremidades, intolerancia al calor, disminución de sudoración, intolerancia al ejercicio físico

Afectación ocular: córnea *verticillata*, catarata posterior subcapsular, lesiones vasculares conjuntivales o retinianas

Sistema nervioso central: hipoacusia central, accidentes isquémicos transitorios, accidentes vasculares cerebrales

Riñón: enfermedad renal crónica, proteinuria

Corazón: hipertrofia ventricular izquierda, valvulopatías, arritmias

Otros: diarrea y dolor abdominal, linfedema, fiebre

Se debe sospechar, por lo tanto, enfermedad de Fabry en pacientes con sintomatología de neuropatía periférica, afectación renal de causa no conocida, afectación cardíaca, como hipertrofia ventricular izquierda, o neurológica, como accidentes vasculares cerebrales en edades tempranas de la vida^{7,8}.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de la actividad alfa-galactosidasa en sangre, así como con el estudio genético para detectar la mutación específica. Cuando se diagnostica a un paciente se debe recomendar realizar un estudio familiar para identificar una afectación precoz en los familiares^{7,8}.

El tratamiento se basa en la suplementación de la enzima deficitaria. Se han utilizado agalsidasa alfa y beta, que han demostrado un aclaramiento de los depósitos celulares lisosomales y mejoría de la sintomatología. Se debe iniciar el tratamiento precozmente en los varones, ya que disminuye el riesgo de padecer complicaciones^{6,8-11}. En las mujeres, el inicio de

este es más controvertido, sobre todo cuando no se evidencia afectación orgánica inicial, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha e iniciarlo ante la aparición de síntomas o de afectación tisular⁶.

En algunos pacientes con mutaciones específicas se han utilizado chaperonas farmacológicas que mejoran su sintomatología¹².

Se recomienda controlar periódicamente, mediante pruebas complementarias, la posible afectación renal, cardíaca, oftalmológica y cerebral, y hacer una determinación de los niveles de Liso-Gb3^{6,8-11}.

Finalmente, **los pacientes deben recibir tratamientos complementarios para controlar el daño de los distintos órganos**, como analgésicos para el dolor crónico, tratamientos para reducir la proteinuria y fármacos para las posibles complicaciones cardíacas y neurológicas^{6,8-11}.



Conclusión

La enfermedad de Fabry es un trastorno enzimático ligado al cromosoma X por un déficit de alfa-galactosidasa, que condiciona un depósito lisosomal de glucoesfingolípidos. Afecta principalmente a varones, aunque las mujeres también pueden padecerla, y puede originar daños en múltiples órganos y sistemas. Se debe sospechar en pacientes que tienen afectación cutánea (angioqueratomas), cardíaca, renal o neurológica (en el sistema nervioso central o periférico). El diagnóstico se realiza mediante la determinación de la actividad de la enzima y se complementa con un estudio genético. El tratamiento esencialmente es la sustitución enzimática.



Bibliografía

1. Amodio F, Caiazza M, Monda E, Rubino M, Capodicasa L, Chiosi F, et al. An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease. *Biomolecules*. 2022 Oct;12(10):1460.
2. Tuttolomondo A, Simonetta I, Riolo R, Todaro F, Di Chiara T, Miceli S, et al. Pathogenesis and Molecular Mechanisms of Anderson-Fabry Disease and Possible New Molecular Addressed Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep;22(18):10088.
3. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Artola M. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules*. 2021 Feb;11(2):271.
4. Svarstad E, Marti HP. The Changing Landscape of Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Apr 7;15(4):569-76.
5. Tapia D, Kimonis V. Stroke and Chronic Kidney Disease in Fabry Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Sep;30(9):105423.
6. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-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.
7. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jun 20;17(1):238.
8. 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.
9. Tøndel C, Thurberg BL, DasMahapatra P, Lyn N, Maski M, Batista JL, et al. Clinical relevance of globotriaosylceramide accumulation in Fabry disease and the effect of agalsidase beta in affected tissues. *Mol Genet Metab*. 2022 Dec;137(4):328-41.
10. Lenders M, Brand E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):635-45.
11. Wanner C, Germain DP, Hilz MJ, Spada M, Falissard B, Elliott PM. Therapeutic goals in Fabry disease: Recommendations of a European expert panel, based on current clinical evidence with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2019 Mar;126(3):210-1.
12. Weidemann F, Jovanovic A, Herrmann K, Vardarli I. Chaperone Therapy in Fabry Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb;23(3):1887.



CASO 02

MUJER DE 56 AÑOS

Mujer con variante no clásica de enfermedad de Fabry. ¿Se puede beneficiar de la terapia de sustitución enzimática?



Dra. Vanessa Lopes Martín

Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Madrid

La enfermedad de Fabry está causada por una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A, lo que ocasiona la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) y de otros lípidos en diversos órganos y tejidos del cuerpo. **Es una enfermedad de herencia ligada al cromosoma X**, lo que significa que afecta a los varones en todo su espectro clínico. Las mujeres, en cambio, son portadoras heterocigotas, pudiendo presentar diversas manifestaciones clínicas, en general más leves¹.

La forma clásica de la enfermedad de Fabry se caracteriza por una disminución importante o la ausencia completa de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A. Los síntomas incluyen: dolor neuropático, fiebre, angioqueratomas, córnea *verticillata*, hipohidrosis, enfermedad cardíaca y cerebrovascular, así como afectación renal con proteinuria, hematuria e insuficiencia renal progresiva con necesidad de terapia renal sustitutiva¹.

HISTORIA CLÍNICA

MUJER 56 AÑOS

INFECCIÓN POR
HELICOBACTER PYLORI,
ERRADICADA EN PRIMERA
LÍNEA DE TRATAMIENTO

DISCOPATÍA
DEGENERATIVA EN LAS
VÉRTEBRAS L4-L5, CON
CRISIS DE CIÁTICA EN
VARIAS OCASIONES

FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA

Episodio de fibrilación
auricular paroxística
documentado en
2014, tratado con
cardioversión eléctrica

ANTECEDENTES FAMILIARES

Portadora heterocigota de la mutación G183V en el exón 4 del gen GLA heredada por rama materna. Sus dos hermanos (varón y mujer) son igualmente portadores de dicha variante, estando ambos en terapia de sustitución enzimática por presentar diversos estadios de enfermedad renal y miocárdica. La paciente se encontraba en seguimiento en consultas de Nefrología desde el diagnóstico familiar, pero sin recibir tratamiento por haber sido inicialmente considerada «portadora asintomática»

HIPERTIROIDISMO

Hipertiroidismo por amiodarona. Actualmente eutiroidea

La forma no clásica de la enfermedad de Fabry se presenta en la edad adulta y se caracteriza por una deficiencia parcial de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A. Los síntomas son, en general, menos graves que en la forma clásica y, en ocasiones, se manifiestan parcialmente. Se ha descrito la «variante cardíaca», en la que predominaría la hipertrofia ventricular izquierda, y la «variante renal», en la que son características la proteinuria y la insuficiencia renal progresiva². Esta forma de presentación atípica es más habitual en las mujeres, en parte debido a un fenómeno conocido como efecto «Lyon» o lionización.

La lionización es el proceso mediante el cual uno de los dos cromosomas X, presentes en las células de todas las mujeres, **es inactivado al azar durante el desarrollo temprano embrionario**. Como resultado, las células de mujeres expresan en realidad solo uno de los dos cromosomas X, lo que ayuda a compensar la dosis de los genes ubicados en el cromosoma X en comparación con los hombres³.

En la enfermedad de Fabry, la lionización produce una población mixta de células con un cromosoma X activo mutado y otro cromosoma X activo normal. La proporción de células con un cromosoma X mutado activo en cada tejido del cuerpo puede influir en la gravedad y el tipo de síntomas que aparezcan en cada caso individual (figura 1)³.

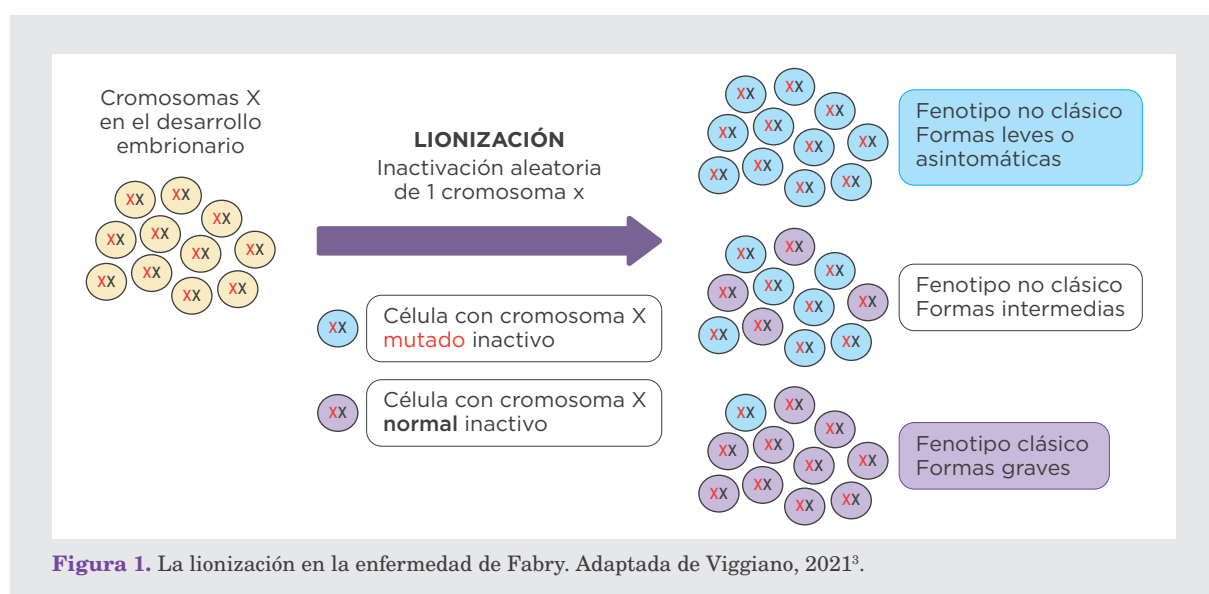
Como resultado, las mujeres portadoras heterocigotas pueden presentar una amplia variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad y edad de comienzo de episodios clínicos, desde formas asintomáticas o leves hasta formas clínicamente graves con fenotipo similar al clásico de los varones. Además, muchas mujeres suelen presentar niveles normales de actividad alfa-galactosidasa en los test diagnósticos rutinarios³.

Anamnesis

Tras un interrogatorio dirigido, **la paciente refería síntomas consistentes en parestesias ocasionales en los miembros inferiores**, dolor quemante en las plantas de los pies no invalidante y molestias gastrointestinales inespecíficas. Además, había presentado palpitaciones y molestias torácicas de forma intercurrente, coincidiendo con episodios de fibrilación auricular y extrasistolia, por lo que recibe tratamiento con varios antiarrítmicos.

Exploración física

En la exploración, la paciente no mostraba alteraciones destacables: presión arterial 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca 55 lpm. Peso 60 kg. Talla 167 cm. Auscultación cardíaca rítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar normal. Exploración toracoabdominal sin hallazgos relevantes. Exploración neurológica básica sin alteraciones.



EXPLORACIÓN DERMATOLÓGICA

Presencia de un angioqueratoma milimétrico en la pierna, varios angiomas capilares milimétricos dispersos y un dermatofibroma.

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Agudeza visual preservada, córnea *verticillata*, papila y mácula normales. Presión intraocular normal.

Evolución clínica

Durante el seguimiento, la paciente ha mantenido la función renal normal, sin proteinuria ni hematuria.

Se remitió a la paciente a Neurología, donde se solicitó una RMN de cráneo debido a síntomas hemisensitivos con sospecha de ictus isquémico lacunar, encontrándose lesiones sugestivas y típicas de la enfermedad. Se realizó un electromiograma de las extremidades, con resultado normal, pero no se efectuaron pruebas específicas de fibra fina (test cuantitativo sensorial o test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor) ni biopsia cutánea, por ser síntomas no invalidantes y no estar dichas técnicas disponibles en nuestro centro.

☆ En el aspecto cardiológico ha presentado un nuevo episodio de fibrilación auricular rápida cardiovertido eléctricamente. Además, se decidió iniciar tratamiento anticoagulante oral ante la imposibilidad de descartar que las lesiones cerebrales descritas tuviesen un origen cardioembólico.

Pruebas complementarias

- **Niveles de alfa-galactosidasa:** normales.
- **ECG:** ritmo sinusal, intervalo PR corto sin onda delta, complejo QRS estrecho sin alteraciones de la repolarización.

- **RMN cardíaca (2019):** ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrófico (espesor máximo de 10,5 mm en el septo anterior basal) con función sistólica global normal. Ventrículo derecho normal. Presencia de realce tardío intramiocárdico inferolateral, de patrón no isquémico.
- **Ecocardiograma (2020):** ventrículo izquierdo con grosor en el límite superior de la normalidad (11 mm), con función sistólica dentro de límites normales. Presión telediastólica del ventrículo izquierdo normal. Igualación de ondas E y A. Velo anterior mitral engrosado con infarto de miocardio leve. Insuficiencia tricuspídea trivial con presión sistólica arterial pulmonar normal. Ventrículo derecho normal.
- **RMN cerebral (octubre 2021):** hallazgos compatibles con un escaso número de infartos lacunares crónicos periventriculares, especialmente peritrigonales, y varias subcorticales en ambos hemisferios cerebrales, típicos de la enfermedad.
- **Electromiograma (2018):** en todos los nervios explorados (peroneo, sural, mediano), las velocidades de conducción y amplitudes de potencial evocado motor y sensitivo se encuentran dentro de los límites de la normalidad.

Tratamiento

Tras una reevaluación del caso junto con el Servicio de Cardiología, **se consideró que la paciente era tributaria de terapia de sustitución enzimática debido a la presencia de trastorno recurrente de la conducción cardíaca**, engrosamiento ventricular incipiente, afectación cerebrovascular, acroparestesias y sintomatología gastrointestinal⁴.

La mutación genética de la paciente no es susceptible de tratamiento con la chaperona oral migalstat, por lo que se inició terapia de sustitución enzimática en forma de infusión intravenosa de agalsidasa beta cada 2 semanas.

Discusión

Clásicamente se pensaba que la enfermedad de Fabry solo afectaba a los varones y que las mujeres eran meras portadoras. Sin embargo, hoy día se sabe que las mujeres pueden presentar manifestaciones clínicas muy diversas de la enfermedad debido al fenómeno de lionización.

Existen más de 900 mutaciones identificadas como causantes de la enfermedad de Fabry, aunque también hay mutaciones benignas en la población general que no causan síntomas de la enfermedad^{5,6}.

La mutación G183V en el exón 4 del gen GLA es una de las más comunes en la enfermedad de Fabry y presenta una gran variabilidad en su expresión clínica, asociándose con un alto porcentaje de variantes atípicas de la enfermedad.

Las manifestaciones cardíacas de la enfermedad de Fabry, producidas por la acumulación de Gb3 en las células cardíacas, **son frecuentes y pueden ser graves, siendo la principal causa de morbilidad en los pacientes afectados.** La hipertrofia ventricular

izquierda es una de las manifestaciones más comunes, puede ser asintomática en sus primeras etapas, pero con el tiempo puede conducir a insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita. La fibrosis y la disfunción diastólica también son comunes, y se caracterizan por una disminución de la relajación ventricular y una mayor rigidez del músculo cardíaco^{1,5,7}.

Es importante identificar a las mujeres con variantes atípicas de la enfermedad de Fabry con variante cardíaca, ya que generalmente presentan manifestaciones, menos floridas y a edades más tardías, que pueden confundirse con eventos cardiovasculares en población general. Este subgrupo de pacientes corre el riesgo de estar infradiagnosticado y no ser tenido en cuenta a la hora de plantear tratamiento de reemplazo enzimático por no haberse atribuido sus síntomas a la progresión de la enfermedad. Además, las mujeres pueden presentar grosor ventricular normal en el ecocardiograma y aun así desarrollar fibrosis cardíaca únicamente detectada por resonancia magnética⁴.



Conclusión

La terapia de sustitución enzimática puede mejorar o retrasar las diversas manifestaciones de la enfermedad, disminuyendo los depósitos de glucolípidos en los tejidos. Varios estudios han demostrado que con la terapia se puede conseguir una mejoría de la hipertrofia ventricular con disminución significativa en el grosor de la pared ventricular izquierda, una mejoría en la función diastólica y una disminución del número de accidentes cardiovasculares en comparación con los pacientes no tratados^{8,9}.



Bibliografía

1. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, Terryn W, Vujkovic B, Ortiz A. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022. PMID: 35926321.
2. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M, Hollak CE. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May; 28(5):1631-1641.
3. Viggiano E, Politano L. X Chromosome Inactivation in Carriers of Fabry Disease: Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7663.
4. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, West ML. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017
5. Hung CL, Wu YW, Lin CC, Lai CH, Juang JJM, Chao TH, et al. 2021 TSOC Expert Consensus on the Clinical Features, Diagnosis, and Clinical Management of Cardiac Manifestations of Fabry Disease. *Acta Cardiol Sin.* 2021 Sep;37(5):489-511.
6. Fabry Database. The Fabry mutants list. 2020 [consultado 29 May 2023]. Disponible en: <http://fabry-database.org/mutants/>
7. 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 Mar;123(4):416-427.
8. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Lemoine K, Doucette S, West ML. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab.* 2014 Apr;111(4):499-506.
9. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2019;126:224-235.



CASO 03

MUJER DE 50 AÑOS

Enfermedad de Fabry, ¿sólo para hombres? Cardiopatía en mujeres con enfermedad de Fabry. Importancia de una actuación precoz



**Dr. Rafael
Cristóbal Bilbao**

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de
Fuenlabrada. Madrid

Mujer de 50 años con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), consumo de tabaco e hipertiroidismo transitorio con función tiroidea normal en el momento actual. Además, había sido estudiada por síncope de repetición, con hallazgos de encefalopatía vascular en las pruebas complementarias realizadas.

Se encontraba en seguimiento en Medicina Interna por enfermedad de Fabry, diagnóstico realizado en el estudio familiar tras atribuirse dicha enfermedad a su hijo.

En la anamnesis admite acroparestesias no invalidantes en relación con los cambios de temperatura, sin otra sintomatología cardinal. La exploración física general no arrojó hallazgos, aunque tras la exploración oftalmológica dirigida se advirtió la presencia de *córnea verticillata*.



**Dr. Justo
Ruiz Ruiz**

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de
Fuenlabrada. Madrid

Se solicitó un estudio genético, niveles de actividad enzimática y niveles de globotriaosilesfingosina (Liso-Gb3), **identificándose una variante patogénica por truncamiento en el gen GLA en hemicigosis**, con actividad enzimática normal y niveles de Liso-Gb3 en límite superior de la normalidad.

HISTORIA CLÍNICA

MUJER 50 AÑOS

ESTUDIADA POR SÍNCOPE
DE REPETICIÓN, CON HALLAZGOS
DE ENCEFALOPATÍA VASCULAR

ENFERMEDAD DE FABRY

En seguimiento en
Medicina Interna por
enfermedad de Fabry

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Con antecedentes
personales de HTA,
consumo de tabaco
e hipertiroidismo
transitorio con función
tiroidea normal en el
momento actual

EN LA ANAMNESIS ADMITE
ACROPARESTESIAS NO INVALIDANTES
EN RELACIÓN CON LOS CAMBIOS DE
TEMPERATURA

CÓRNEA VERTICILLATA

Tras la exploración
oftálmica dirigida, se
advirtió la presencia de
córnea *verticillata*

En el resto del estudio realizado, únicamente destacaba la **presencia de HTA leve sin lesión de órgano diana**, así como la identificación en la angiorresonancia magnética de varias lesiones de naturaleza isquémica periventriculares y subcorticales sugestivas de un proceso isquémico antiguo. Los parámetros analíticos y otras pruebas (radiografía de tórax, ecocardiografía transtorácica, resonancia magnética cardiaca, registro continuo electrocardiográfico de 24 horas, ecografía abdominopélvica y valoración otorrinolaringológica) no arrojaron hallazgos patológicos.

A los 4 años del diagnóstico, pese a encontrarse asintomática, **se le realizó, como parte del seguimiento habitual, un ecocardiograma que mostró hipertrofia ventricular leve con ligera dilatación de la aorta ascendente**. Se confirmó un adecuado control de la tensión arterial con un registro de 24 horas y la resonancia magnética cardiaca corroboró un espesor miocárdico en límite alto de la normalidad (septal de 12 mm), con foco de realce tardío tenue subepicárdico posterolateral basal y reducción de los tiempos T1 en miocardio.

★ **Analíticamente se detectó en ese momento una ligera elevación de los marcadores de daño miocárdico (troponina I, NT-proBNP), así como una actividad enzimática reducida y niveles de Liso-Gb3 elevados.**

Por tanto, al confirmarse el **compromiso cardiaco, por contexto clínico, analítico y radiológico compatibles**, además del neurológico y oftalmológico, todos característicos de la enfermedad de Fabry, **se inicia tratamiento con agalsidasa beta**, con la dosis ajustada al peso según ficha técnica.

En la resonancia magnética cardiaca, realizada al año del inicio del tratamiento, mantenía el mismo espesor miocárdico, con descenso ligero del tiempo T1 en los mapas de T1, sin nuevos focos de realce. En la misma prueba, realizada a los 2 años de la sustitución enzimática, se comprobó que había estabilización de los espesores miocárdicos y mejoría de los valores medidos en los mapas de T1.

Discusión

La enfermedad de Fabry se produce por una alteración genética crónica, progresiva y multisistémica, consistente en la presencia de mutaciones en la enzima alfa-galactosidasa, codificada en el gen GLA, que se ubica en el cromosoma X. Este déficit enzimático imposibilita la degradación de globotriaosilceramida (Gb3) y globotriaosilfingosina (Liso-Gb3), con su consiguiente acumulación en los lisosomas, hecho que produce su disfunción. Además, parece que tanto la Liso-Gb3 como sus análogos podrían tener efectos proinflamatorios, profibróticos y citotóxicos¹. Se trata de la enfermedad por depósito lisosomal más frecuente después de la enfermedad de Gaucher, con una prevalencia estimada de 1 en 40.000 a 117.000 nacidos vivos².

Enfermedad de Fabry en mujeres

Tradicionalmente, debido al patrón hereditario de esta patología, **se ha considerado exclusiva de hombres, siendo las mujeres reconocidas únicamente como portadoras y transmisoras**. No obstante, el cada vez mayor volumen de conocimiento sobre esta entidad ha revelado que las mujeres pueden desarrollar diversas manifestaciones clínicas propias de la enfermedad, aunque con una mayor variabilidad en su presentación debido al fenómeno conocido como lionización. Si bien pueden padecer las formas clásicas de la enfermedad, lo más habitual es que las expresiones sintomáticas sean más atenuadas, tardías y con una mayor probabilidad de sufrir daño localizado en un único órgano, detalles diferenciadores con respecto a las mencionadas formas clásicas³.

Enfermedad de Fabry cardiaca

Las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad de Fabry suelen producirse entre la tercera y la cuarta década de la vida en varones y una década más tarde en mujeres⁴.

PATOCRONIA⁴

Se trata de un proceso paulatino. Inicialmente **aparece la fase preclínica o acumulativa de productos de degradación celular**, principalmente en el endotelio, musculatura lisa vascular y pericitos (aunque la acumulación no se produce exclusivamente en estas células), provocando disfunción microvascular, que cursa de forma asintomática.

La progresiva acumulación de Gb3 y Liso-Gb3 da lugar a inflamación e hipertrofia miocárdica, y la paciente comienza entonces a experimentar sintomatología cardiorrespiratoria (fase clínica).

En un principio **suele ser un cuadro inespecífico, atribuible al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda**, que habitualmente, pero no siempre, es de patrón concéntrico. Pueden aparecer insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (o deprimida en estadios finales), arritmias (siendo la fibrilación auricular la más frecuente), cardiopatía isquémica microvascular o enfermedad valvular.

Sin tratamiento adecuado, **esta acumulación creciente de Gb3 y Liso-Gb3 acaba desencadenando procesos de fibrosis irreversible**, lo que finalmente conlleva disfunción cardíaca e incluso muerte súbita.

☆ **La cardiopatía es la principal causa de muerte en los pacientes con enfermedad de Fabry⁵. Una persona que sufra este proceso tendrá una reducción de la esperanza de vida de aproximadamente 15 años, si se trata de un varón, y de unos 5 años, si es una mujer.**

DIAGNÓSTICO PRECOZ

Si asumimos como eficaz y coste-efectiva la sustitución enzimática, cabría plantear su utilización lo más precozmente posible, para adelantarnos a la aparición de la fase clínica. En consecuencia, **sería coherente programar una prueba de esfuerzo diagnóstica estricta** que permita identificar tempranamente cualquier indicio de complicación cardíaca⁴.

En este sentido, una ecocardiografía con medida del *speckle tracking* y Doppler tisular, además de una resonancia magnética cardíaca con la realización de mapas de T1, revisten gran interés por la posibilidad de detectar pequeñas alteraciones incipientes, mucho antes de que se produzca fibrosis miocárdica irreversible y la consiguiente disfunción cardíaca. En el ecocardiograma, inicialmente la FEVI suele encontrarse preservada. Puede detectarse disfunción diastólica, sobre todo en segmentos inferolaterales, determinada por *speckle tracking* y Doppler tisular^{4,6}.

En lo que respecta a la resonancia magnética cardíaca, en etapas iniciales de la enfermedad suele observarse disminución del tiempo T1 en los mapas de T1 en la cara inferolateral con volumen extracelular normal, lo cual se traduce en depósito, antes asintomático. Conforme aumenta el depósito, comienza a producirse hipertrofia ventricular izquierda y analíticamente puede visualizarse un incremento en los valores de troponina (esto puede ocurrir en mujeres previa aparición de hipertrofia ventricular izquierda). En fases avanzadas de la enfermedad, se producirá una pseudonormalización en los valores obtenidos en los mapas de T1, si bien es cierto que habitualmente se asocia a la presencia de realces tardíos (sobre todo a nivel posterolateral basal), indicativos de fibrosis miocárdica establecida, hecho que predispone la aparición de insuficiencia cardíaca o arritmias⁶.

La medición de troponina puede emplearse en el seguimiento de estos pacientes por su correlación con la presencia de inflamación y fibrosis, así como por su valor predictivo en la progresión y deterioro de la FEVI. Su elevación mantenida en el tiempo es indicativa de daño miocárdico establecido. La medición de péptidos natriuréticos (NT-proBNP), sin embargo, se considera un biomarcador débil, ya que los pacientes con miocardiopatía en este contexto suelen desarrollar insuficiencia

cardíaca en las fases finales de la enfermedad, por lo que parece existir una peor correlación con la cantidad de fibrosis miocárdica⁷.

TRATAMIENTO

El tratamiento temprano y adecuado (antes del desarrollo de fibrosis miocárdica, preferentemente en la fase inicial preclínica) es esencial para prevenir complicaciones cardíacas graves en esta población y mejorar su calidad de vida.

Las terapias de sustitución enzimática (TSE) son un enfoque fundamental.

Consisten en la administración intravenosa regular de la enzima deficitaria (alfa-galactosidasa A), con la intención de reducir el depósito lisosomal y frenar el progreso de la enfermedad.

Actualmente se encuentran disponibles tres moléculas: agalsidasa alfa, agalsidasa beta y pegunigalsidasa alfa. Si bien es cierto que existe una gran heterogeneidad en las formas de presentación en mujeres, parece que la TSE tiene un efecto positivo tanto en la reducción en los niveles de Liso-Gb3 como en la aparición de episodios cardíacos, al igual que lo observado en varones, mostrando mayor beneficio en aquellos pacientes sin fibrosis cardíaca establecida^{8,9}.

Otra opción terapéutica posible es el uso de chaperonas farmacológicas, con la ventaja de su administración por vía oral, pero limitado a determinadas variantes genéticas de la enfermedad susceptibles a tratamiento,

mayores de 12 años (aprobado en la Unión Europea) y con más de 30 ml/min/m² de filtrado glomerular¹⁰.

Pese a todo, por el momento no existen datos concluyentes acerca de que la terapia afecte a la supervivencia de estos pacientes¹¹.

Todos los pacientes diagnosticados requieren un seguimiento periódico. Además, **una vez iniciado el tratamiento, debe realizarse cada 6-12 meses una bioquímica general** (que incluya parámetros de función renal) con hemograma y medición de albuminuria o relación entre proteína total o albúmina y creatinina en orina. Puede tener interés, por lo comentado previamente, la determinación de troponina en estos análisis de rutina, por su correlación con el grado de fibrosis miocárdica. Además, haremos un electrocardiograma, Holter-ECG y ecocardiograma anual, así como resonancia magnética cardíaca cada 2-5 años¹². Además, deben medirse los niveles plasmáticos de Liso-Gb3 al menos una vez al año, ya que una elevación en estos puede indicar el desarrollo de anticuerpos anti-agalsidasa en aquellos pacientes tratados con TSE y/o progresión de la enfermedad^{13,14}. El resto de determinaciones y estudios deberán ser considerados en función de la evolución.

El manejo integral de la cardiopatía incluye un control cuidadoso de los factores de riesgo cardiovascular, así como la aplicación de las terapias habituales en caso de aparición de insuficiencia cardíaca, arritmias, etc.



Conclusión

- La enfermedad de Fabry es una afección hereditaria causada por mutaciones en el gen GLA que conducen a la acumulación de Gb3 y Liso-Gb3 en los lisosomas. A pesar de su patrón de herencia, las mujeres pueden desarrollarla, aunque de manera más atenuada y tardía debido al fenómeno de la lyonización^{2,3}.
- Se trata de una enfermedad con expresión clinicopatológica creciente en el tiempo, con una primera fase preclínica asintomática donde se producen la acumulación lisosomal de productos no degradados enzimáticamente y disfunción microvascular, y que puede continuar evolucionando hasta la aparición de síntomas cardiorrespiratorios, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, arritmias e incluso muerte súbita^{4,6}.
- El diagnóstico precoz y la instauración oportuna de tratamiento específico se consideran fundamentales para el manejo correcto de esta patología⁶⁻¹¹.



Bibliografía

1. Sanchez-Niño MD, Carpio D, Sanz AB, Ruiz-Ortega M, Mezzano S, Ortiz A. Liso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. *Hum Mol Genet*. 2015 Oct 15;24(20):5720-32.
2. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Bedreddine N, Garnotel R, Catros F, et al. Maladie de Fabry: quand y penser? [Fabry disease: A review]. *Rev Med Interne*. 2021 Feb;42(2):110-9. French.
3. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016 Jan;89(1):44-54.
4. Linhart A, Paleček T. Narrative review on Morbus Fabry: diagnosis and management of cardiac manifestations. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Apr;11(2):650-660. doi: 10.21037/cdt-20-593. PMID: 33968642; PMCID: PMC8102243.
5. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):790-6.
6. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug;12(8 Pt 2):1673-83.
7. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 31;5(6):e002839. doi: 10.1161/JAHA.115.002839. Erratum in: *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9). pii: e002114.
8. El Dib R, Goma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 25;7(7):CD006663.
9. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab*. 2019 Mar;126(3):224-35.
10. Weidemann F, Jovanovic A, Herrmann K, Vardarli I. Chaperone Therapy in Fabry Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 8;23(3):1887.
11. Orsborne C, Black N, Naish JH, Woolfson P, Reid AB, Schmitt M, et al. Disease-specific therapy for the treatment of the cardiovascular manifestations of Fabry disease: a systematic review. *Heart*. 2023 Dec 15;110(1):19-26.
12. 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.
13. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan;27(1):256-64.
14. 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 Sep-Oct;137(1-2):49-61.

CASO 04

PACIENTE DE 51 AÑOS

Enfermedad de Fabry con progreso de la afectación cardíaca a pesar de doble dosis de agalsidasa alfa. Respuesta favorable tras el cambio a agalsidasa beta



Dr. Juan Torras Ambrós

Servicio de Nefrología
Hospital Universitari de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Paciente de 51 años sin alergias medicamentosas conocidas. Sus hábitos tóxicos eran extabaquismo y exenolismo moderado. Entre sus factores de riesgo cardiovascular destacaban hipertensión arterial (HTA) y dislipemia en tratamiento médico. También tenía glaucoma crónico de ángulo abierto y córnea *verticillata*.

Consultó por signos y síntomas de enfermedad de Fabry a los 27 años (1999) a raíz de la presencia de angioqueratomas en el área del calzón y algunos repartidos en piernas y brazos. Asimismo, explicaba episodios de acroparestesias en piernas y pies, y ausencia de sudoración que le provocaba intolerancia al ejercicio desde la adolescencia. La biopsia cutánea y la clínica neurológica periférica llevaron al Servicio de Dermatología a su diagnóstico sindrómico, en la época de pretratamiento enzimático.

HISTORIA CLÍNICA

PACIENTE 51 AÑOS

SIN ALERGIAS
MEDICAMENTOSAS
CONOCIDAS

RIESGO CARDIOVASCULAR

Entre sus factores de riesgo cardiovascular destacaban HTA y dislipemia en tratamiento médico

HÁBITOS TÓXICOS

Sus hábitos tóxicos eran extabaquismo y exenolismo moderado

CÓRNEA VERTICILLATA

También tenía glaucoma crónico de ángulo abierto y córnea *verticillata*

Historia nefrológica

Fue transferido al Servicio de Nefrología a los 30 años (2002) por presentar creatinina de 350 $\mu\text{mol/l}$ y proteinuria de 1,5 g en 24 horas. Se realizó un análisis de actividad de la enzima alfa-galactosidasa en leucocitos de sangre periférica en el que se observó una actividad inferior al 1 %. **Se hizo un estudio genético que mostró una mutación truncante, c.559A>G (p.Met187Val) M187V, diagnóstica de enfermedad de Fabry.** No se realizó biopsia renal porque el tamaño renal en ese momento era pequeño y con un parénquima de aspecto de cronicidad avanzada.

En 2003 inició terapia de sustitución enzimática (TSE) con infusiones de agalsidasa alfa (Replagal®), a razón de 0,2 mg/kg de peso cada 15 días, siempre con una tolerancia exquisita. El paciente mejoró claramente de sus acroparestesias y la intolerancia al ejercicio, y recuperó parcialmente la sudoración. A pesar de ello y de añadir bloqueo del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, la enfermedad renal fue evolucionando y en 2011 fue incluido en el programa de diálisis peritoneal.

En 2014 es trasplantado de donante cadáver con bajo riesgo inmunológico, recibiendo inducción con anti-CD25, tacrólimus, micofenolato y prednisona. Presentó diuresis inmediata, con rápida recuperación de la función renal, alcanzando un valor estable con filtrado glomerular >90 ml/min.

☆ **A pesar de que el riñón trasplantado provenía de un donante sano, sin enfermedad de Fabry, se consideró continuar el mismo régimen de infusiones de agalsidasa alfa para proteger el miocardio y el sistema nervioso central y periférico, ya que el riñón sano no es una fuente suficiente de agalsidasa para cubrir las necesidades periféricas.**

En el seguimiento presentó disfunción renal. El estudio ecográfico mostró estenosis de la unión pieloureteral del injerto, por lo que en enero de 2015 fue intervenido y se le realizó nefrectomía izquierda laparoscópica con anastomosis ureteropielica del riñón trasplantado a la vía nativa.

El posoperatorio se complicó con una sepsis urinaria por *Pseudomonas aeruginosa* y probable encefalopatía por ceftazidima, siendo necesario su ingreso en la Unidad de Críticos. La resonancia magnética nuclear cerebral mostró signos de hipoperfusión crónica grave de la sustancia blanca, infartos lacunares en la sustancia blanca periventricular adyacente al asta frontal izquierda, en el núcleo lenticular izquierdo y en ambos núcleos talámicos, compatible con patología estructural de enfermedad de Fabry.

En la pieza de nefrectomía se observó que, sobre un riñón en vías de esclerosis terminal, se identificaban abundantes figuras mielínicas en el citoplasma de células endoteliales glomerulares y cuerpos de cebras compatibles con la enfermedad de Fabry.

Al no presentar la deseada recuperación de la función renal y acompañarse de un serio agravamiento de su hipertensión arterial, con requerimiento de mayor terapia antihipertensiva, **se realizó un estudio arteriográfico que evidenció estenosis de la anastomosis de la arteria renal del injerto.** Por procedimientos endovasculares, en Julio de 2015, se dilató la estenosis y se introdujo una prótesis intravascular. Se le dio de alta con antiagregación y progresiva reducción de los fármacos antihipertensivos. Finalmente, la función renal se normalizó con un filtrado de nuevamente >90 ml/min y ausencia de proteinuria.

Historia cardiaca

En paralelo a la disfunción renal en 2003, el paciente presentaba afectación cardiaca, con un **ecocardiograma que se caracterizaba por un ventrículo izquierdo no dilatado, pero con una hipertrofia de predominio septal (15 mm) y fracción de eyección de 64 % sin segmentarismos**. El ecocardiograma también mostraba: ventrículo derecho no dilatado, con contractilidad algo disminuida; aurícula izquierda ligeramente dilatada; raíz aórtica ligeramente dilatada; válvula aórtica normal; válvula mitral normal, con insuficiencia mitral leve, protosistólica; insuficiencia tricuspídea ligera con presión de la arteria pulmonar sistólica no elevada; vena cava inferior no dilatada y móvil, y derrame pericárdico muy ligero posterior.

El enfermo tenía disnea de grandes esfuerzos, catalogado en la Clasificación de insuficiencia cardiaca de la New York Heart Association (NYHA) de grado II y sin clínica de cardiopatía coronaria. El ECG mostraba ritmo sinusal a 70 pulsaciones por minuto con un intervalo PR de 162 ms, aQRS de 60°, QRS de 156 ms y signos evidentes de crecimiento ventricular izquierdo. El estudio Holter mostraba ritmo sinusal a 63 pulsaciones por minuto (49-96), QRS ancho, extrasístoles ventriculares de baja densidad, alguna pareja y triplete, sin trastornos de la conducción u otra taquiarritmia. Los Holter seriados a lo largo de los años no mostraron variaciones significativas.

☆ **En abril de 2012, se observó un progresivo engrosamiento del tabique interventricular y pared posterior con una ganancia progresiva de masa cardiaca. Se solicitó doble dosis de agalsidasa alfa con infusiones de la enzima a razón de 0,4 mg/kg de peso cada 15 días, con buena tolerancia.**

En el 2015, tras el trasplante renal y al contrario de la buena evolución renal, su hipertrofia cardiaca siguió progresando (**tabla 1**), con un crecimiento de la masa cardiaca calculada por ecocardiografía. Inicialmente se consideró asociado a la toma de tacrólimus, ya que se asumía que el paciente había recibido tratamiento enzimático durante 13 años de forma ininterrumpida, incluso a doble dosis. Se sospechó que presentaba miocardiopatía por tacrólimus, asociada al agravamiento de su hipertensión arterial sobre un corazón con enfermedad de Fabry. Entonces se retiró tacrólimus y se realizó un cambio de inmunosupresor a mTOR tipo everólimus, con micofenolato mofetil y prednisona.

En noviembre de 2015, a pesar de recibir doble dosis de agalsidasa alfa, de mejorar la hipertensión arterial tras la angioplastia renal y de haber retirado tacrólimus, **la hipertrofia cardiaca fue en aumento, con una masa cardiaca calculada de hasta 498 g, por lo que se tomó la decisión de cambiar el tratamiento enzimático a infusiones de agalsidasa beta**, a razón de 1 mg/kg de peso cada 15 días, con buena tolerancia.

Con dicho cambio, la hipertrofia y masa cardiacas se estabilizaron en los primeros años, iniciando una reducción lenta y progresiva desde 2020 (**tabla 1**).

Tabla 1.

ECOCARDIOGRAFÍA						
	Fracción de eyección	Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo	Pared posterior del ventrículo izquierdo	Grosor del tabique interventricular (SIVD)	Masa en ventrículo izquierdo (g)	
2009			13			
2011	60		15		206	
2012	Doble dosis de agalsidasa alfa					
2014	64	36	19	20	295	
2015	64	39	24	16	432	
2015	Cambio a agalsidasa beta					
2016	64	40	16	14	256	
2017	61	37	18	14	329	
2018	80	49	13	22		
2019	64	34	19	24		
2020	65	36	12	17	250	
2021	60	32	15	18		
2023	56	30	12	17		
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR						
2015	74		22	20	289	Ventrículo izquierdo dilatado con grave hipertrofia concéntrica de predominio septal. Sin fibrosis miocárdica significativa. Sin fibrosis significativa
2016	64		16	26	256	Reducción del 20 % de la masa global ventricular
2018	66		15	22	259	Fibrosis intramural ventricular inferolateral basal
2023			21		247	Fibrosis inferolateral basal sin actividad metabólica

Discusión

La enfermedad renal terminal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prematura en la enfermedad de Fabry, especialmente en varones con afectación clásica¹. En la disminución de la función renal en la nefropatía por enfermedad de Fabry influyen negativamente factores como el sexo masculino, la enfermedad renal crónica avanzada y la proteinuria grave. **Los pacientes con enfermedad de Fabry tienen una peor supervivencia a 3 años en diálisis** en comparación con los controles no diabéticos².

☆ **El trasplante renal en la enfermedad de Fabry es eficaz y seguro, con una tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes trasplantados semejante a la población general¹⁻⁴.**

Hoy en día, se sabe que la nefropatía por enfermedad de Fabry puede reaparecer en el 11 % de los pacientes con aloinjerto y trasplante por enfermedad de Fabry, pero los resultados generales del trasplante son mejores que los mantenidos en diálisis. Por tanto, **se debe recomendar el trasplante de riñón como primera opción en la terapia de reemplazo renal para la enfermedad de Fabry³.**

A pesar de la bondad del trasplante renal en estos pacientes, se recomienda continuar o instaurar la terapia de sustitución enzimática después del trasplante, ya que ello influye en los resultados globales del aloinjerto, el curso de la miocardiopatía y en las complicaciones o la supervivencia en pacientes con enfermedad de Fabry en tratamiento sustitutivo renal. El injerto es una fuente de agalsidasa, pero solo es útil para uso propio del órgano, no se considera como una terapia génica, dado que la liberación al torrente circulatorio es escasa o inexistente⁴.

La inmunosupresión del trasplante introduce algunas características especiales en la enfermedad de Fabry. Por un lado, desde el punto de vista teórico, permitiría frenar o reducir la producción de anticuerpos anti-agalsidasa. Es bien sabido que, en los pacientes en tratamiento enzimático, tanto alfa como beta, se producen anticuerpos antifármaco, que se achacan más a la mutación concreta y falta de enzima nativa que al posible origen (de ahí que las mujeres no suelen tener una respuesta inmune o esta sea leve y transitoria). Esto ha generado una gran polémica, puesto que su presencia incide en la neutralización de la enzima a largo plazo, lo que podría reducir la eficacia de la enzima y la respuesta del paciente. Pero, por otro lado, los anticalcineurínicos, que son fármacos de una gran potencia inmunosupresora, pueden producir nefrotoxicidad, neurotoxicidad y, esporádicamente, cardiotoxicidad. Este último efecto secundario, aunque poco descrito, está bien documentado tanto en el ámbito clínico como experimental^{5,6}. Así, en nuestro paciente, se consideró esta hipótesis al observarse un crecimiento desmesurado de la masa cardíaca. Este potencial efecto desembocó en su retirada e introducción de una línea inmunosupresora de menor efectividad clínica, pero más segura. Sin embargo, se consideró que esta cardiotoxicidad sucedía sobre un corazón afecto de cardiomiopatía por enfermedad de Fabry^{7,8} y una historia de hipertensión arterial recientemente agudizada.

☆ **Desde el inicio del uso de agalsidasa alfa y beta se ha generado una intensa discusión de cuál es la dosis óptima en la terapia de sustitución enzimática. Se ha sugerido que se debe considerar la individualización de la terapia de sustitución enzimática en casos seleccionados caracterizados por deterioro clínico^{5,6}.**

Así, se han notificado casos esporádicos de pacientes con progresivo agravamiento de una afectación orgánica por enfermedad de Fabry, a pesar de recibir un tratamiento enzimático estándar, en los que el incremento de la dosis de enzima conseguía rescatar la función de este órgano⁹. Se conocen algunas publicaciones en riñón y quizás menos para el corazón, especialmente con agalsidasa alfa. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que lo hayan demostrado de forma clara. En el intervalo en que hubo un desabastecimiento de enzima agalsidasa beta, se hicieron algunas aproximaciones para valorar la importancia de la dosis. Los estudios concluyeron que un nuevo cambio a la dosis de agalsidasa da como resultado una mejor respuesta, pero no una mejoría renal significativa, especialmente en la afectación clásica de varones^{10,11}.

En nuestro caso, **ante la progresión de la hipertrofia cardíaca, se optó por doblar la dosis de agalsidasa alfa a 0,4 mg/kg cada 15 días**, que se aplicó durante unos 3 años y 6 meses sin una respuesta clínica clara. Creemos que la presencia de episodios de hipertensión concomitante con la exposición a tacrólimus aceleró el crecimiento cardíaco. Solo conseguimos revertir este proceso patológico cuando corregimos los diversos factores e hicimos el cambio a agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg. A nuestro entender, esta respuesta clínica es sostenida después de 8 años de seguimiento clínico y de imagen cardíaca.

Se sabe que **la respuesta clínica de la enfermedad de Fabry al tratamiento enzimático es lenta y requiere de meses o incluso años para hacerse evidente**. La aparición de nuevos marcadores, como la Liso-Gb3, nos permitirán un auxilio para monitorizar la respuesta clínica a un tratamiento.

Sin embargo, en **la enfermedad de Fabry no existen todavía marcadores claramente fidedignos de respuesta clínica**. Tenemos la esperanza de que en el futuro se definirán nuevos biomarcadores que ayudarán en la toma de decisiones en el tratamiento (p. ej., cuándo comenzar, qué dosis). Sin embargo, por ahora, la evaluación histológica debe considerarse seriamente en todos los pacientes o nuevas técnicas más precisas en el abordaje cardíaco, como es la resonancia magnética nuclear o el T1 *mapping*.

Por último, puede haber casos de enfermedad de Fabry en los que las dosis máximas de tratamiento enzimático actualmente aprobadas pueden ser subóptimas debido a variables fisiopatológicas individuales, la presencia de enfermedad relativamente más avanzada o ambas. En estos pacientes, se requieren enfoques de vigilancia más personalizados con ajustes de dosis para respuestas clínicas o tisulares inadecuadas, y **es necesario explorar nuevas modalidades de tratamiento complementario para los pacientes con riesgos residuales** a pesar de los estándares actuales.



Conclusión

- El trasplante renal es una herramienta terapéutica muy agradecida y eficaz en la nefropatía por enfermedad de Fabry¹⁻⁴.
- Se deben identificar y ajustar aquellos factores adicionales que puedan agravar la nefropatía, la cardiopatía o la afectación del sistema nervioso en la enfermedad de Fabry².
- A pesar de los estándares de dosificación enzimática de agalsidasa tan ajustados, se sugiere que se deben explorar dosis variables de tratamiento, con precisos mecanismos de valoración de eficacia¹¹.



Bibliografía

1. Cybulla M, Kurschat C, West M, Nicholls K, Torras J, Sunder-Plassmann G, et al.. Kidney transplantation and enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J Nephrol*. 2013 Jul-Aug;26(4):645-51.
2. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM, Breunig F, Oliveira JP, Ruggerenti P, et al. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):379-85.
3. Suarez MLG, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Medaura J, Vaitla P, Mao MA, et al. Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease: A Meta-Analysis. *Diseases*. 2020 Dec 23;9(1):2.
4. Capelli I, Aiello V, Gasperoni L, Comai G, Corradetti V, Ravaioli M, et al. Kidney Transplant in Fabry Disease: A Revision of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jun 10;56(6):284.
5. Atkison P, Joubert G, Barron A, Grant D, Paradis K, Seidman E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet*. 1995 Apr 8;345(8954):894-6.
6. Ferjani H, Timoumi R, Amara I, Abid S, Achour A, Bacha H, et al. Beneficial effects of mycophenolate mofetil on cardiotoxicity induced by tacrolimus in wistar rats. *Exp Biol Med (Maywood)*.. 2017 Feb;242(4):448-55.
7. Torra R, Algaba F, Ars E, Santin S, Fernández-Llama P, Ballarin J. Preservation of renal function in a patient with Fabry nephropathy on enzyme replacement therapy. *Clin Nephrol*. 2008 Jun;69(6):445-9.
8. Del Franco A, Iannaccone G, Meucci MC, Lillo R, Cappelli F, Zocchi C, et al. Clinical staging of Anderson-Fabry cardiomyopathy: An operative proposal. *Heart Fail Rev*. 2023 Nov 25.
9. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015 May;52(5):353-8.
10. Lenders M, Nordbeck P, Canaan-Kühl S, Kreul L, Duning T, Lorenz L, et al. Treatment switch in Fabry disease- a matter of dose? *J Med Genet*. 2021 May;58(5):342-50.
11. Warnock DG, Mauer M. Fabry disease: dose matters. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):653-5.



PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (CN 961631.1): PVP notificado: 5.081,92 €, PVP IVA notificado: 5.285,20 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR



Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (CN 758128.4): PVP notificado: 773,89 €, PVP IVA notificado: 804,85 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR



CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.



sanofi