



# La enfermedad de Fabry. Una enfermedad huérfana que ha encontrado solución: el reemplazamiento enzimático con la $\alpha$ -galactosidasa

R. Selgas<sup>1</sup>, A. García de Lorenzo<sup>2</sup>, F. Valdés<sup>3</sup> y M. Beck<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>2</sup> España. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>3</sup> Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España. <sup>4</sup> Children's Hospital. Mainz. Alemania.

Existen enfermedades que, por su rareza, son un importante problema sanitario. En parte, por su dificultad para ser diagnosticadas y también, por la inevitable dificultad para realizar las inversiones necesarias para encontrar un tratamiento eficaz para ellas.

Un ejemplo de ellas es la enfermedad de Fabry. Afortunadamente, de forma muy reciente, se ha logrado para ella un abordaje terapéutico casi etiológico (de reemplazamiento) que estimula y obliga, a su detección. Si antes no existía remedio a pesar de ser diagnosticada, actualmente es posible ofrecer a todos los afectados una terapia de *reemplazamiento enzimático con  $\alpha$ -galactosidasa*.

Para personas que en el pasado<sup>1</sup> vivimos la enorme dificultad diagnóstica y el nulo abordaje terapéutico de la enfermedad de Fabry<sup>2,3</sup>, un pasado desesperado que se ha extendido hasta tiempos tan recientes como 1997<sup>4</sup>, las de hoy son decididamente buenas noticias. Disponemos de  $\alpha$ -galactosidasa para ser administrada por vía intravenosa y reemplazar su déficit tanto en pacientes con la enfermedad avanzada como con la enfermedad en desarrollo incipiente<sup>5-7</sup>.

Si las expectativas de este nuevo abordaje de la enfermedad se cumplen es seguro que el papel de los nefrólogos que atienden a los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad mediante diálisis y trasplante cambiará sensiblemente en el futuro.

Por esta razón, decidimos escribir esta revisión para estimular a todos los nefrólogos a una participación decidida en la lucha contra esta enfermedad

de consecuencias nefastas en la cuarta-quinta década de la vida.

Planteamos dos *campos de acción*:

1. La *recolección de los pedigríes* de todos los pacientes que estén actualmente próximos a nosotros o que lo hayan estado en el pasado.

2. La posibilidad de *administrar la enzima* a pacientes con tratamientos aparentemente exitosos, como el trasplante renal, que como veremos no debe ser considerada una terapia suficiente para el conjunto de esta enfermedad. Esta posibilidad debería extenderse a todos los pacientes en las diferentes etapas de la enfermedad, en la conciencia de que es necesaria para prevenir las consecuencias, especialmente cardiovasculares y cerebrales, a largo plazo. Existen varios ensayos en marcha que seguramente confirmarán la eficacia de la terapia. La mayor facilidad diagnóstica que aporta la determinación de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria, completa la posibilidad de un fácil abordaje.

Para recordar a aquellos que lo hayan olvidado, la *enfermedad de Fabry o de Fabry-Anderson (angioqueratoma corporis diffusum)* es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, causada por un error en el catabolismo de los glicoesfingolípidos como consecuencia de una deficiente actividad de la hidroxilasa lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A en los varones hemizigotos afectados. La mayoría de las mujeres portadoras tienen un nivel intermedio de la actividad enzimática, aunque un número no determinado de ellas también presenta enfermedad clínica. El defecto conduce a un depósito sistémico de glicoesfingolípidos con mitades terminales  $\alpha$ -galactosil, predominantemente globotriaosilceramida y galabiosilceramida. Los varones hemizigotos tienen extensos depósitos de estos glicoesfingolípidos en los fluidos corporales y en los lisosomas de todas las células de la pared vascular, en células gangliónicas del sis-

**Correspondencia:** Dr. R. Selgas  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de La Princesa  
Diego de León, 62  
28006 Madrid  
E-mail: rselgas@hlpr.insalud.es

**Tabla I.** Manifestaciones clínicas en varones hemici-  
gotos con enfermedad de Fabry

*Infancia y adolescencia*

Dolores, quemazón y parestesias en extremidades de intensidad severa sin hallazgos exploratorios.  
Ectasias vasculares (angioqueratomas) en piel y mucosas.  
Hipohidrosis (episodios febriles post-ejercicio por falta de sudoración).

*Adulto joven*

Opacidades corneales y lenticulares

*Adulto maduro*

Proteinuria, hematuria, hipostenuria.  
Células tubulares con esfingolípidos en sedimento urinario.  
Hipertensión arterial.  
Uremia.  
Enfermedad cerebrovascular (AIT, accidente vascular completo).  
SNC: Vértigos, cefaleas, sordera, demencia, trastornos cerebrosos, pérdida de memoria, dificultad de aprendizaje, tendencia suicida.  
Cardiopatía isquémica grave, hipertrófica, arritmias y manifestaciones valvulares (variante cardíaca exclusiva en hemici-  
gotos atípicos con algo de actividad enzimática: tipo cardiomiop-  
atía hipertrófica o no).  
Anormalidades inmunológicas (ANA+, LES, nefritis autoinmune).

tema nervioso autónomo y en muchos tipos celulares del corazón, riñón, ojos y otros tejidos<sup>3</sup>.

Las *manifestaciones clínicas* de la enfermedad están expuestas en la tabla I. Las mujeres heterocigotas suelen tener un espectro de presentación clínica muy amplio que va desde formas asintomáticas a graves afectaciones (efecto Lyon secundario a amplias variaciones en el fenotipo) por actividad variable del enzima. Los signos y los síntomas se desarrollan con la edad, pero su ocurrencia es menor y más leve que en los varones, destacando las opacidades corneales.

La *confirmación diagnóstica* requiere la demostración de una deficiente actividad  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma, lágrimas, leucocitos o fibroblastos cutáneos en cultivo, o de niveles elevados de globotriaolceramida en plasma o sedimento urinario. Existe también la posibilidad de diagnóstico mediante la detección de la lesión molecular en el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A o por análisis de ligazón en familias con un varón afecto. Las exploraciones EMG de los territorios afectados suelen resultar anodinas porque el depósito se encuentra en fibras nerviosas muy pequeñas.

El *trastorno se transmite por este gen* situado en la región Xq22 del cromosoma X. El gen está codificado y se han identificado diversas mutaciones que enfatizan la heterogeneidad de las lesiones moleculares que causan esta enfermedad.

Hasta la llegada de la reposición enzimática, las *recomendaciones terapéuticas* se centraban en recomendaciones higiénicas, difenilhidantoína/carbamacepina para el dolor neuropático, anticoagulación si había riesgo potencial para accidentes cerebrovasculares, y control de la hipertensión más diálisis-trasplante en casos de enfermedad renal terminal.

Los *hallazgos patológicos* típicos de esta enfermedad están expuestos en la tabla II. Además de estos órganos, otros como páncreas, suprarrenales, hígado, tracto gastrointestinal, próstata, tiroides, testículo y vejiga, muestran afectación vascular y nerviosa. También se encuentran depósitos de esfingolípidos en epitelios tipo membrana sinovial, músculo liso bronquial, neumocitos y en histiocitos de médula ósea.

Los depósitos de esfingolípidos que están extendidos por todos los tejidos muestran birrefringencia con imagen de «cruz de Malta» bajo luz polarizada. Su localización predominante son los lisosomas de células endoteliales, pericitos y células musculares lisas de los vasos sanguíneos; también están en los lisosomas de histiocitos y células reticulares del tejido conectivo.

La *fisiopatología* del proceso de depósito de esfingolípidos en la enfermedad de Fabry es particular con respecto a otras esfingolipidosis por su pre-

**Tabla II.** Hallazgos patológicos en la enfermedad de Fabry

*Piel*

Telangiectasias y angiomas superficiales.  
Marcada dilatación de capilares dérmicos.  
Hiperqueratosis en las lesiones avanzadas.

*Riñón*

Acúmulo de esfingolípidos en endotelio y epitelio glomerulares, epitelio de asa de Henle y tubular.  
Afectación endotelio arteriolar renal: necrosis fibrinoide.  
Primero crecimiento renal, finalmente atrofia.

*Sistema Nervioso*

Afectación predominante de neuronas sensitivas periféricas.  
Depósito perineural, células de Schwann.  
Afectación de la vascularización de nervio periférico.  
Depósito progresivo en neuronas cerebrales.

*Ojo*

Depósito vascular completo generalizado a todos los componentes del ojo.  
Depósito en células epiteliales de córnea y conjuntiva.

*Corazón*

Depósito en células miocárdicas (hipertrofia) y fibrocitos valvulares.  
Depósito vascular completo y generalizado.  
Engrosamientos valvulares.

dilatación por el endotelio vascular. Un fuente significativa de glicosfingolípidos es la autodigestión de las membranas celulares, pero su ubicación en las células endoteliales sugiere una fuente circulante con niveles muy elevados de globotriaosilceramida, vía endocitosis. Estos residuos son transportados en lipoproteínas LDL y HDL (60 y 30% respectivamente). El hallazgo de que los hepatocitos no incorporan casi nada de estos residuos en contraste con las células de Kupffer, soporta la idea de que la ceramida es sintetizada en el hepatocito, asociada a lipoproteínas y excretada como complejo. Estos complejos acceden a células como las musculares lisas de los vasos vía receptor de alta afinidad para lipoproteínas. Los depósitos en otros lugares pueden ser independientes de este tipo de receptores.

Otra fuente de estos lípidos no catabolizables por el paciente con enfermedad de Fabry, son los globósidos de los eritrocitos que son liberados a la circulación por los hematíes senescentes. Aquí son incorporables a las lipoproteínas, mayoritariamente en el bazo. Los pacientes con grupo sanguíneo B o AB están más afectados por los esfingolípidos procedentes del grupo B.

La incorporación progresiva de estos esfingolípidos a la células supone su engrosamiento y deterioro, a partir de los cuales se establecen las lesiones de los correspondientes órganos, vía mayoritariamente vascular.

En el caso particular del riñón, todas sus células se ven implicadas, lo que explica la diversidad de las manifestaciones renales en los pacientes afectados.

Para un conocimiento más detallado de los defectos genéticos, enzimáticos y metabólicos involucrados en la enfermedad de Fabry, remitimos al lector a una reciente y completa revisión de estos aspectos básicos<sup>3</sup>.

Con estos conocimientos en mente se pueden comprender fácilmente las razones para emprender un abordaje decidido y eficaz contra esta enfermedad y para el cual es posible proponer dos *campos de acción*:

- su diagnóstico completo mediante determinaciones bioquímicas junto a la *recolección de los pedigrees* de los pacientes que estén o hayan estado próximos a nosotros, lo que a su vez conducirá a un registro nacional, y ulteriormente europeo, de casos para poder realizar encuestas de seguimiento,
- la administración de *la enzima* a ellos a quien pueda beneficiarse de ello. Con esto nos referimos, en nuestro ambiente, tanto a los pacientes con leve pero progresiva afectación renal como a los pacientes trasplantados renales que aparentan resolver la enfermedad al recibir el injerto renal, cuando hay pruebas para considerar que el proceso continúa en órganos aún más vitales.

En esta línea cabe destacar la tabla III en la que se expone una teórica incidencia (11:200.000) según población actual de determinados países, los casos diagnosticados y un porcentaje de diagnosticados a teóricos. Al presentar de esta forma los datos epidemiológicos vemos que destacan varias situaciones: La baja incidencia —actual— de diagnósticos en España. La no muy elevada incidencia de diagnóstico en países como Alemania o Francia. La altísima incidencia danesa, que se debe explicar tanto por un excelente trabajo de campo diagnóstico y de elaboración del pedigree, como por la existencia de dos amplias y endogámicas familias afectadas en ese país.

En el caso español queda patente que los esfuerzos diagnósticos no han estado, hasta el presente, bien dirigidos. A las típicas dificultades de diagnóstico de sospecha y confirmación, se ha unido el desconocimiento o desinterés en establecer árboles familiares (pedigree). Esperemos que esta editorial suponga también una llamada de atención en esta línea.

Por otra parte, y ante la presencia de nuevas expectativas terapéuticas, debemos incidir en la importancia de las encuestas o bases de datos de seguimiento de este tipo de pacientes con enfermedades lisosomales independientemente de que sean o no candidatos a recibir tratamiento en un momento concreto. Ello ayudará a entender la naturaleza de la enfermedad y a mejorar la evolución clínica de los pacientes con esta patología al disponer datos de alta calidad y fácilmente analizables sobre eficacia y efectividad e historia natural y evolución de la enfermedad, lo que a su vez nos conducirá a la posibilidad de efectuar recomendaciones sobre dosis óptimas en relación a sexo y estadio evolutivo y a conocer que órganos tienen más capacidad de reversión de sus lesiones tras terapia.

Ofrecer *reemplazamiento enzimático* ha sido posible gracias al desarrollo de una línea celular hu-

**Tabla III.** Incidencia de la enfermedad de Fabry en Europa

País	Teóricos	Diagnosticados	% d/t
España	135	25	19
Alemania/Austria	304	108	36
Italia	202	74	37
Francia	202	125	62
Benelux	70	60	86
Suecia	30	14	47
Dinamarca	18	41	227
Noruega	16	5	31
Finlandia	16	8	50
Inglaterra	202	145	72

mana capaz de producir  $\alpha$ -galactosidasa A en cantidades suficientes, y con las debidas garantías de calidad y no inmunización. La enzima es purificada desde el medio de cultivo de fibroblastos humanos transfectados. Una serie de cinco pasos cromatográficos se usan para purificar la enzima hasta una homogeneidad mayor del 98%. La enzima es caracterizada mediante un panel de ensayos incluyendo SDS/PAGE con tinción de plata, análisis Western blott, análisis de secuenciación N-terminal e internalización dependiente de M6P. Los lotes para uso clínico son monitorizados para esterilidad, niveles de endotoxina y micoplasma (5).

La disponibilidad de  $\alpha$ -galactosidasa para ser administrada por vía intravenosa, reemplazando su déficit en pacientes en cualquier fase de la enfermedad<sup>5-7</sup> ha cambiado totalmente el panorama y de ahí las exigencias para conocer su real extensión.

Tanto con vistas al diagnóstico como con la intención de cuantificar la expresión de la enfermedad y su respuesta a la terapéutica específica, ha sido desarrollado el *índice de severidad de Mainz*, que se detalla en la tabla IV. Su intención es homogeneizar la estimación de severidad de la enfermedad, en tres grados, ligera (valor 0-20), moderada (valor 21-40) o grave (valores 41-76).

La *experiencia con  $\alpha$ -galactosidasa* por vía intravenosa ha revelado la eficacia del procedimiento en pacientes con enfermedad avanzada<sup>5-7</sup>. La infusión se realiza durante 40 minutos, a dosis de 0,2 mg/kg, cada dos semanas.

*Farmacocinética*: su vida media es de dos horas y se calcula que permanece en tejidos (hígado) durante dos días. La distribución y eliminación de la enzima es compatible con modelos bi- y tricompartmentales. Uno de estos compartimentos es el torrente sanguíneo y los órganos con alta perfusión. Otro compartimento son las células que presentan receptores basados en M6P<sup>5</sup>. El efecto sobre la disminución de niveles plasmáticos o hepáticos de globotriaosilceramida se produjo con una sola dosis de la enzima<sup>5</sup>.

En la actualidad, disponemos de datos de veintiséis pacientes que han integrado un *ensayo sobre seguridad* contra placebo de seis meses de duración, que no se diseñó para medir la eficacia sobre los depósitos tisulares<sup>5-7</sup>. Aún así se realizaron intervenciones para documentar la efectividad, tales como estudios de muestras obtenidas por biopsia renal. Existió un efecto positivo sobre la reducción del dolor, estimado por evaluación del mismo y por uso de analgésicos. La función renal se estabilizó, frente a una pequeña reducción en el grupo placebo. Los hallazgos glomerulares mejoraron sensiblemente en el grupo tratado, mientras empeoraron en el grupo placebo. Los niveles plasmáticos, urinarios

**Table IV.** Índice de severidad de Mainz

General		Neurológico	
Facies típica	no: 0 sí: 1	Tinnitus	no: 0 ligero: 1 grave: 2
Angioqueratoma	no: 1 Alguno: 1 Masivo: 2	Vértigo	no: 0 ligero: 1 grave: 2
Edema	no: 0 sí: 1	dolor manos/pies	no: 0 esporádico 1 crónico 2
Músculo-esquelético	no: 0 sí: 1	crisis fiebre/dolor	no: 0 sí: 2
Cornea verticillata	no: 0 sí: 1	eventos cardiovasculares	no: 0 sí: 3
Diaforesis	no: 0 Hipo/hiper: 1 Anidrosis: 2	accidente cerebrovascular	no: 0 sí: 5
Dolor abdominal	no: 0 sí: 1	isquemia (RMN/TAC)	no: 0 sí: 1
Diarrea/Estreñimiento	no: 0 sí: 1	depresiones	no: 0 sí: 1
Hemorroides	no: 0 sí: 1	Fatiga	no: 0 sí: 1
Alteración pulmonar	no: 0 sí: 1	Disminución actividad	no: 0 sí: 1
ICC (NYHA)	no: 0 Clase I sí: 1 Clase II sí: 2 Clase III sí: 3 Clase IV sí: 4		

y en tejido renal de globotriaosilceramida se redujeron significativamente después de la terapéutica. Como efectos adversos se registraron algunas reacciones alérgicas que disminuyeron claramente al ampliar el tiempo de infusión de 20 a 40 minutos. El fármaco llamado *agalsidase alfa* (TKT), se encuentra sometido actualmente a diez ensayos clínicos, cuatro de ellos completados, repartidos por todo el mundo, implicando a un total de 43 pacientes con enfermedad de Fabry. El grupo de veintiséis pacientes del ensayo de seguridad, ha demostrado a medio plazo (18 meses) una neutralización de la caída esperada del filtrado glomerular.

En un estudio dirigido a evaluar los efectos cardíacos del fármaco se ha encontrado una reducción significativa de la masa de ventrículo izquierdo, del grosor septal y del QRS.

A modo de conclusión sobre la eficacia terapéutica de agalsidasa alfa podemos sumarizar sus efectos en:

- Reducción del dolor neuropático.
- Reducción y reversión de los cambios patológicos renales. Estabilización y mejoría de la función renal.

- Reversión de la cardiomiopatía.
- Buena tolerancia y excelente perfil de seguridad.

A la vista de estos hallazgos y en el ánimo de seguir investigando, se encuentra planteadas otras terapias:

- Terapia génica, al disponer del gen transportable por un adenovirus.
- Inhibición de la síntesis de esfingolípidos o terapia de privación de sustrato<sup>6</sup>.
- En los casos de presencia de galactosidasa A activa pero inestable, se está intentando el empleo de 1-deoxy-galactonojirimicina como chaperón químico estabilizador.

Finalmente, quisiéramos tratar el dilema existente entorno a la necesidad o no de tratamiento de *reemplazo enzimático en pacientes con enfermedad de Fabry que han sido trasplantados de riñón* con éxito. Desde un planteamiento ya superado sobre la viabilidad de un injerto<sup>8-10</sup> hemos alcanzado una visión tal vez demasiado optimista sobre la suficiencia del injerto como tratamiento global de la enfermedad<sup>11</sup>. Existen datos que hacen pensar que algunos pacientes trasplantados con esta enfermedad sólo ganan un tiempo hasta que el defecto supera la capacidad excretora de esfingolípidos y suministradora del enzima por parte del riñón injertado. El progresivo deterioro cardíaco de un paciente trasplantado de riñón con éxito 14 años antes, así lo sugiere<sup>12</sup>. La aparición de la enfermedad en un injerto procedente de una hermana, 5,5 años después de ser trasplantado, confirma esta idea además de sugerir que este caso hubiera podido ser viable sin reaparición del depósito, con la simultánea administración de la enzima de reemplazamiento. En resumen parece prudente plantearse la posibilidad de estudiar si la terapia de reemplazamiento proporciona seguridad adicional a los pacientes trasplantados de riñón a causa de la enfermedad de Fabry, en la conciencia de que la necesidad de esta enzima implica a toda la economía y que no es probable que podamos prevenir las temidas y brutales manifestaciones cardiovasculares del proceso, que inevitablemente frustrarían la evolución de una terapia tan costosa pero tan efectiva como el trasplante renal.

## NOTA

En el intervalo entre envío y publicación de este manuscrito han aparecido varias publicaciones que confirman la seguridad y eficacia del reemplaza-

miento enzimático. Un resumen de todas ellas está recogido en la referencia adjunta. Sin embargo los resultados del uso de los dos productos alternativos existentes (Replagal o agalsidasa alfa y Fabrazyme) en el mercado reflejan pequeñas pero no despreciables diferencias, recogidas en *Lancet*. Su diferencia fundamental es el origen de las células productoras del enzima, en el primer caso humanas y en el segundo de hamster.

Es posible que relacionado con esto, la agalsidasa alfa consigue un efecto destacadamente mayor en el control del dolor neuropático.

GM Pastores, R Thadhah: Enzyme-replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet* 358: 601-603, 2001.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gamallo C, Vicandi B, Picazo ML, Selgas R: Alteraciones anatomopatológicas en el corazón en la enfermedad de Fabry. Comunicación de un caso. *Rev Esp Cardiol* 37: 286-290, 1984.
2. Meroni M, Sessa A, Battini G, Tazzan S, Tarelli L: Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol* 122: 178-184, 1997.
3. Desnick RJ, Iannou YA, Eng CM:  $\alpha$ -galactosidasa A Deficiency: Fabry Disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Slyws Valle D (ed). *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Vol II. London: McGraw-Hill Companies Inc. p. 2741-2784, 1995.
4. Peters FPJ, Sommer A, Vermeulen A, Cheriex EC, Kho TL: Fabry's disease: a multidisciplinary disorder. *Postgrad Med J* 73: 710-712, 1997.
5. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D y cols.: Infusion of  $\alpha$ -galactosidasa A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry's disease. *PNAS* 97: 365-370, 2000.
6. Brady RO, Schiffmann R: Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 284: 2771-2775, 2000.
7. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE y cols.: A phase II clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Human Genetics* 68: 711-722, 2001.
8. Peces R: ¿Es el trasplante renal un tratamiento aceptable en la enfermedad de Fabry? *Nefrología* 7: 405-406, 1987.
9. Donati D, Novario R, Gastaldi L: Natural history and treatment of uremia secondary to Fabry's disease: an European experience. *Nephron* 46: 353-359, 1987.
10. Friedlaender MM, Koplovic J, Rubinger D, Silver J, Drukker A, Ben-Gershon Z, Durst AL, Popovtzer MM: *Clin Nephrol* 27: 206-211, 1987.
11. Ojo A, Meier-Kriesch HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leitchman A, Kaplan B: Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 69: 2337-2339, 2000.
12. Kramer W, Thormann J, Mueller K, Frenzel H: Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. *Int J Cardiol* 7: 72-75, 1985.