

## Aspectos de actualidad en enfermedad de Fabry

Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca,\* Luis E. Figueroa\*\*

### RESUMEN

La enfermedad de Fabry es una alteración por depósito lisosomal debida a la deficiencia de enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, que hidroliza globotriaosilceramida y ocasiona su acumulación en las células y tejidos del organismo. Los varones con fenotipo clásico presentan angioqueratomas, acroparestesias, hipohidrosis y córnea verticilata de inicio en la infancia, con disminución marcada de la supervivencia. La muerte ocurre entre la cuarta y quinta décadas de la vida como consecuencia de las complicaciones renales, cardiovasculares y cerebrovasculares. Las mujeres con un espectro amplio en la severidad de la enfermedad pueden permanecer asintomáticas o padecer los síntomas clásicos que manifiestan los varones. En la actualidad, el tratamiento es con terapia de reemplazo enzimático. El objetivo de esta revisión es presentar una perspectiva actual y los progresos en la enfermedad de Fabry.

**Palabras clave:** enfermedad de Fabry,  $\alpha$ -galactosidasa A, globotriaosilceramida.

### ABSTRACT

Fabry disease is a lysosomal storage disease due to deficiency of the enzyme acid  $\alpha$ -Galactosidase, which hydrolysis of globotriaosylceramide, causing its accumulation in cells and body tissues. Most males with classic phenotype have angiokeratoma, acroparesthesias, hypohidrosis and cornea verticillata childhood-onset, and have a marked decrease in life span, death occurs between the fourth and fifth decade of life secondary to renal, cardiovascular and cerebrovascular complications. Carriers female have a wide spectrum of disease severity, from asymptomatic to the presentation of characteristic symptoms as men. Currently, the treatment is enzyme replacement therapy. The aim of this paper is to present a current perspective and advances in Fabry disease.

**Key words:** Fabry Disease,  $\alpha$ -Galactoside A, globotriaosylceramide

La enfermedad de Fabry (MIM 301500) es un padecimiento por depósito lisosomal, ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A; EC 3.2.1.22), que hidroliza el glucoesfingolípido globotriaosilceramida (Gb3), que origina su acumulación progresiva en los lisosomas del endotelio vascular; los podocitos y otros tejidos dan lugar a insuficiencia renal progresiva, afectación cardíaca

y del sistema nervioso. Es la segunda causa más común de alteraciones del almacenamiento lisosomal, después de la enfermedad de Gaucher.<sup>1</sup> Las manifestaciones clínicas se inician desde la infancia, con acroparestesias, hipohidrosis, angioqueratomas, pero son sutiles y suelen confundirse con otras enfermedades, razón por la que en la mayoría de los casos se diagnostica en estadios avanzados. En el pasado se creía que la enfermedad sólo afectaba a los hombres y que las mujeres sólo eran portadoras asintomáticas; sin embargo, se ha observado que también pueden manifestar signos y síntomas y ser tan severos como en los varones.<sup>2</sup> En 1898, los dermatólogos Johannes Fabry (en Alemania) y William Anderson (en Gran Bretaña), publicaron y describieron de manera independiente el caso de los primeros pacientes con el padecimiento que hoy se conoce como enfermedad de Fabry.<sup>3</sup>

\* Estudiante del doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

\*\* Doctor en Ciencias, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Bianca Ethel Gutiérrez A. Apartado postal 1-3838. Guadalajara 44100, Jalisco, México. Correo electrónico: ethel90210@gmail.com.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Amavizca BE, Figueroa LE. Aspectos de actualidad en enfermedad de Fabry. Med Int Mex 2012;28(2):177-181.

### Epidemiología

La incidencia de enfermedad de Fabry en hombres es de un caso por cada 117,000 nacidos vivos, con variación desde 1 en 40,000 hasta 1 en 400,000, para la forma clásica.

La prevalencia de la variante renal es de 0.2-1.2% en pacientes con enfermedad renal crónica. En pacientes con cardiomiopatía hipertrófica idiopática, la prevalencia de enfermedad de Fabry (variante cardíaca) es de 1-6.3%.<sup>4</sup> La prevalencia de la variante cerebrovascular de enfermedad de Fabry en pacientes jóvenes con evento vascular cerebral criptogénico es 4.9% en varones y 2.4% en mujeres.<sup>5</sup> En Latinoamérica no se cuenta con datos epidemiológicos precisos pero se estima que la incidencia debe ser similar a la reportada en otras poblaciones debido a que tiene una distribución panétnica.<sup>6</sup> La prevalencia de mujeres con la mutación de enfermedad de Fabry se estima en 1:339,000 en el Reino Unido.<sup>7</sup> En promedio, los varones afectados, sin tratamiento, mueren a los 50 años, por complicaciones renales, cardiovasculares y cerebrovasculares.<sup>8</sup>

### Genética

El gen *GLA* (MIM 300644) se localiza en Xq22.1, y tiene siete exones que codifican para la enzima  $\alpha$ -Gal A, que consta de 429 aminoácidos, incluido el péptido señal de 31 residuos en el extremo amino terminal.<sup>9</sup> En la actualidad se han identificado más de 500 mutaciones en el gen *GLA*, la mayoría privadas; es decir, únicas o confinadas a una familia, y se han encontrado mutaciones a lo largo de todo el gen.<sup>10</sup> El 57% es causado por mutaciones de sentido equivocado, 11% mutaciones sin sentido, 18% pérdidas, 6% inserciones y 6% defectos en el corte y empalme. En pocas ocasiones se han encontrado mutaciones de *novo* por lo que la ausencia de historia familiar sugerente de enfermedad de Fabry no es regla para descartar la enfermedad.<sup>11</sup>

Existe poca correlación genotipo-fenotipo.<sup>12,13</sup> La enzima  $\alpha$ -Gal A es una glucoproteína homodimérica de 101 kDa que se sintetiza como un precursor de 50 kDa, y se procesa a una forma madura lisosomal de 46 kDa después de la eliminación del péptido señal, durante su transporte a los lisosomas a través de la vía de manosa-6-fosfato.<sup>14</sup> La enzima  $\alpha$ -Gal A es una hidrolasa ácida lisosomal con una actividad óptima a un pH de 3.8-4.6.<sup>15</sup>

### Fisiopatología

El depósito de Gb3 ocurre en los lisosomas, donde causa aumento de volumen de la célula, hipertrofia del tejido y, posteriormente, insuficiencia orgánica y muerte celular. Su depósito es principalmente en el endotelio y la capa media de pequeños vasos, túbulos renales y glomérulo, músculo cardíaco y miofibrillas de conducción, ganglios autonó-

micos y estructuras cerebrales. Así mismo, el depósito temprano de Gb3 que ocurre en los podocitos, ocasiona proteinuria e insuficiencia renal.<sup>16</sup>

### Herencia

La enfermedad de Fabry se hereda de forma ligada al cromosoma X, clásicamente se había descrito que sólo afectaba a varones, y que las mujeres portadoras tenían pocos síntomas atribuibles a la enfermedad, pudiendo en raras ocasiones presentar la forma clásica, debido a la inactivación no aleatoria del cromosoma X. Sin embargo, en la actualidad se sabe que las mujeres pueden estar tan afectadas como los varones.<sup>16</sup> Las mujeres tienen dos cromosomas X, de los que uno se inactiva al azar y forma la cromatina sexual. Por motivos poco conocidos, en ocasiones hay una inactivación sesgada de uno de los dos cromosomas, aunque este proceso no explica por completo las manifestaciones en las mujeres.<sup>17</sup>

### Manifestaciones clínicas

El inicio de la forma típica de la enfermedad de Fabry es durante la infancia o adolescencia para hombres y mujeres. La edad de inicio en hombres es de 6-10 años, y en mujeres de 8.1-14 años.<sup>18</sup> Las manifestaciones clínicas son progresivas como consecuencia de la acumulación de Gb3 en diferentes órganos. Las manifestaciones clínicas distribuidas por sexo y edad de inicio se encuentran en el Cuadro 1.<sup>19</sup>

De acuerdo con las manifestaciones clínicas, se divide en dos grupos:

**1) Clásica:** inician en la infancia o adolescencia y alcanzan una afectación grave en la tercera o cuarta décadas de la vida. La supervivencia promedio de los pacientes con enfermedad de Fabry es aproximadamente de 50 años, si el paciente se encuentra en diálisis o trasplantado.<sup>10</sup> Las manifestaciones clínicas incluyen:

- **Neurológicas:** caracterizada por acroparestesias, que es un dolor intermitente en las extremidades de tipo urente, intenso, especialmente en las palmas de las manos y plantas de los pies; a los episodios de dolor agudo con una duración de horas a días se le llama “crisis de Fabry”, que pueden desencadenarse por el ejercicio, fiebre, fatiga, estrés, cambios de condiciones atmosféricas o ingestión de alcohol.<sup>20</sup> El dolor coexiste en 60-80% de los niños y niñas, y es uno de los síntomas tempranos de enferme-

**Cuadro 1.** Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry distribuidas por sexo<sup>19</sup>

Signo/Síntoma	Masculinos		Femeninos	
	Edad media de inicio (años)	Frecuencia (%)	Edad media de inicio (años)	Frecuencia (%)
Acroparestesia	13±12	72	19±17	52
Angioqueratoma	19±14	69	30±17	36
Hipohidrosis	22±16	54	25±21	25
Dolor abdominal	23±15	40	24±20	30
Diarrea	25±17	37	22±17	20
Depresión	32±15	24	37±16	21
Proteinuria	33±12	48	39±17	34
Hipertensión arterial sistémica	36±13	26	46±15	18
Insuficiencia renal	36±11	20	44±16	3
Hipertrofia ventricular izquierda	39±10	43	50±11	26
Accidente cerebral vascular	39±12	9	52±14	6
Angina de pecho	42±5	31	49±13	11

dad de Fabry.<sup>21,22</sup> Las alteraciones en el sistema nervioso autónomo incluyen: disminución de la sudoración (hipohidrosis) o ausencia (anhidrosis), dificultad en la deglución, anomalías del ritmo cardíaco y motilidad gastrointestinal.<sup>23</sup>

- **Dermatológicas:** aparecen angioqueratomas, que son lesiones angiectásicas de color azulado a rojo, localizadas, preferentemente, en la región infraumbilical, los flancos abdominales y los genitales, que aumentan de tamaño y número con la edad.<sup>24</sup>
- **Oftalmológicas:** la lesión ocular más típica es la córnea verticilata, que consiste en opacidades radiadas en la córnea, que no afectan la visión, y sólo se observan por medio de la lámpara de hendidura. Se encuentra en todos los pacientes masculinos con enfermedad de Fabry, y en 70-90% de las portadoras.<sup>25</sup>
- **Otológicas:** el tinnitus puede ser un signo temprano de enfermedad de Fabry. Esta manifestación se reporta en 27% de los niños (edad de inicio 12.3 ± 4.0 años) y 27% de las niñas (edad de inicio 11.5 ± 4.1 años). También pueden aparecer vértigo.<sup>26</sup> La hipoacusia neurosensorial se encuentra en 57-80% de los varones.<sup>27</sup>
- **Cardíacas:** pueden cursar con hipertrofia ventricular izquierda, sin hipertensión arterial sistémica, valvulopatías (insuficiencia mitral), dilatación de la aorta ascendente, enfermedad arterial coronaria que conducen a insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias e infarto de miocardio.<sup>28</sup>

- **Renales:** una de las mayores complicaciones de la enfermedad de Fabry es la nefropatía que se inicia en la segunda década de la vida, e inevitablemente conlleva a un estadio renal terminal, lo que requiere diálisis o trasplante renal. En los riñones se depositan Gb3 en los podocitos, el mesangio, el endotelio capilar glomerular, el epitelio tubular, las células endoteliales e intersticiales, y glomerulosclerosis en etapas tempranas.<sup>29</sup>
- **Gastrointestinales:** dolor abdominal recurrente, tipo cólico, localizado a la mitad del abdomen inferior. Los pacientes suelen padecer: náuseas, vómito, distensión abdominal y diarrea.<sup>10</sup>
- **Cerebrovasculares:** la edad de inicio de los síntomas cerebrovasculares es a los 34 años en los hombres y 40 en las mujeres: evento vascular cerebral prematuro, ataque isquémico transitorio, lesiones en la materia blanca, hemiparesia, vértigo o mareos.<sup>11</sup>

2) **Formas atípicas:** ocurren tardíamente, con síntomas de menor severidad y las complicaciones por lo general sobrevienen después de los 40 años de edad.

- a) **Variante cardíaca:** aparece en la quinta o sexta décadas de la vida, con afectación cardíaca, incluida la hipertrofia del ventrículo izquierdo, cardiomegalia y anomalías en la conducción. Puede haber proteinuria pero no llegan a la insuficiencia renal.<sup>30</sup>
- b) **Variante renal:** se inicia en la tercera o cuarta décadas de la vida. Se caracteriza por microalbuminuria,

proteinuria e insuficiencia renal de inicio tardío, sin manifestaciones de tipo clásico.<sup>29</sup>

- c) **Variante cerebrovascular:** aparece en la quinta década de la vida con evento vascular cerebral idiopático, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracraneal y dolicoectasia vertebrobasilar.<sup>4</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de enfermedad de Fabry es indispensable la sospecha clínica inicial. Los antecedentes familiares son de gran ayuda; sin embargo, en muchas ocasiones no son evidentes. En pacientes masculinos, con fenotipo clásico o alguna variante, el diagnóstico bioquímico se establece mediante la determinación de la actividad de  $\alpha$ -Gal A en leucocitos de sangre periférica o fibroblastos y diagnóstico molecular para identificar la mutación. En contraste, las portadoras pueden tener concentraciones normales o muy disminuidas de la actividad de  $\alpha$ -Gal A, por lo que esta prueba es poco confiable en ellas y se debe realizar el estudio molecular.<sup>31</sup>

El diagnóstico de enfermedad de Fabry es importante porque permite el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático de los pacientes afectados y la identificación de los familiares afectados asintomáticos y el consejo genético. El diagnóstico temprano es la base para el pronóstico favorable en enfermedad de Fabry; sin embargo, existe un retraso en el diagnóstico de la enfermedad de Fabry de 13.7 a 16.3 años.<sup>19</sup>

### Diagnóstico diferencial

Algunos síntomas pueden tener una presentación sutil y, por lo tanto, confundirse con otras enfermedades: fiebre reumática, eritromegalia, síndrome de Raynaud, esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante crónica intermitente, lupus y síndrome de Alport, entre otros.<sup>32</sup>

## TRATAMIENTO

Hasta el año 2001 sólo se disponía de terapias sintomáticas y paliativas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry. En la actualidad, el tratamiento tiene como objetivo disminuir la acumulación de Gb3 mediante la terapia de reemplazo enzimático con  $\alpha$ -Gal A: Fabrazyme® (agalsidasa beta) que se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino y Replagal® (agalsidasa alfa) se obtiene por

ingeniería genética a partir de células humanas.<sup>33</sup> Ambos fármacos intervienen en el control del almacenamiento de los glucoesfingolípidos y son igualmente efectivos.<sup>34</sup>

## CONCLUSION

La enfermedad de Fabry es un padecimiento grave, progresivo, que deteriora la calidad de vida y lleva a una muerte temprana, casi siempre diagnosticada cuando la afectación está muy avanzada, y el daño orgánico y tisular es irreversible. El espectro de la severidad de las portadoras es desde asintomáticas hasta los mismos síntomas clásicos de los varones. Los pacientes con enfermedad de Fabry enfrentan grandes dificultades que implican la visita a más de ocho especialistas antes de tener un diagnóstico correcto, lo que puede tardar años. El diagnóstico temprano, si bien resulta un reto, es la clave para un buen pronóstico en enfermedad de Fabry. En la actualidad, en México se dispone de la terapia de reemplazo enzimático que, si bien es costosa sus ventajas son decisivas para mejorar la calidad de vida del paciente porque modifica el curso de la enfermedad y disminuye en forma significativa las concentraciones de Gb3 en etapas tempranas.

## REFERENCIAS

1. Andrikos E, Iatrou C, Boletis JN, et al. Evolution of Fabry disease in male patients: The Greek experience. *Clin Nephrol* 2010;73:58-63.
2. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004;144:S20-S26.
3. Fabry H. An historical overview of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2002;24:3-7.
4. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, et al. Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010;41:863-868.
5. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794-1796.
6. Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, et al. Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry. *J Pediatr* 2009;155:S19-31.
7. Pinto LC, Vieira TA, Giugliani R, et al. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:14.
8. Hughes D. Early intervention in females with Fabry disease? *Acta Paediatr* 2008; 97:41-47.
9. Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1989;102:30-43.

10. MacDermot KD, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-760.
11. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-346.
12. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2005;94:87-92.
13. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:741-748.
14. Filoni C, Caciotti A, Carraresi L, et al. Functional studies of new GLA gene mutations leading to conformational fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:247-252.
15. Garman S, Garboczi D. The Molecular Defect Leading to Fabry Disease: Structure of Human  $\alpha$ -Galactosidase. *J Mol Biol* 2004;337:319-335.
16. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001;3733-3774.
17. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse. *Nature* 1961;190:372-373.
18. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry Disease via Analysis of Family History. *J Genet Counsel* 2008;17:79-83.
19. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford Pharma Genesis, 2006;183-188.
20. Torvin Møller A, Winther Bach F, Feldt-Rasmussen U, et al. Functional and structural nerve fiber findings in heterozygote patients with Fabry disease. *Pain* 2009;145: 237-245.
21. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008;64:550-555.
22. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;22;5:30.
23. Kolodni E, Pastores G. Anderson Fabry disease: Extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S150-S153.
24. Clark J. Narrative Review: Fabry Disease. *Ann Intern Med* 2007;146:425-433.
25. Morier A, Minter J, Tyszko R, et al. Ocular manifestations of Fabry disease within in a single kindred. *Optometry* 2010;81:437-449.
26. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:787-794.
27. Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, et al. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009;627-632.
28. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry Disease and the Heart. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52:326-335.
29. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-2111.
30. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:839-844.
31. Arias Martínez N, Barbado Hernández F, García Consuegra F, et al. Fabry's disease: long-term study of a family. *Eur J Intern Med* 2004;15: 210-215.
32. Marchesoni C, Roa N, Pardo A, et al. Misdiagnosis in Fabry Disease. *J Pediatr* 2010;156:828-831.
33. Eng CM, Banikazemi M, Gordon R, et al. A phase clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711-722.
34. Schiffmann R, Martin R, Reimschisel T, et al. Four-Year Prospective Clinical Trial of Agalsidase Alfa in Children with Fabry Disease. *J Pediatr* 2010;156: 832-837.