

GENÉTICA

ENFERMEDAD DE FABRY Y
DOLOR NEUROPÁTICO

Rebeca Esquivel Zuñiga*
Ana Carolina Ramírez Rojas**

SUMMARY

Fabry disease is a hereditary chromosome X ligand disease that produces a lysosomal storage disorder because of a deficiency of α -galactosidase A enzyme causing a globotriaosylceramide (Gb3) accumulation. (2,4) One of the most affected organs is the nervous system, that usually begins with pain crisis and dysesthesia of upgoing evolution. The physiopathology of the neuropathic pain is not completely elucidated, it is believed, nevertheless, that it's consequence of small fibers affection. (4) The problem is the sub-diagnosis because it

is a rare disease and the pain is easily minimize, so all the pertinent studies are generally not requested. The diagnosis of Fabry disease is made in patients with typical symptoms and signs, in combination with decrease enzyme activity in the men, or positive for a mutation in the gen α -galactosidase A(4).

GENERALIDADES

La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria que corresponde a un desorden del almacenaje lisosomal con

herencia ligada al cromosoma X. (2,4) Por lo tanto, los hombres son los más severamente afectados, aunque en las mujeres también puede manifestarse. (4) Corresponde a una deficiencia lisosomal de la enzima α -galactosidasa A (α -GAL), lo que genera acumulación celular de glicolípidos, en particular su principal sustrato globotriaosilceramida (Gb3) y el posterior depósito en una variedad de tejidos como células endoteliales, miocitos vasculares, células renales epiteliales, miocitos cardiacos

* Médico General Universidad de Costa Rica.

** Médico General Universidad de Costa Rica.

Tabla 1. Síntomas y signos tempranos de Enfermedad de Fabry (13)

Órgano o Sistema	Signo o síntoma
General	Caída en rendimiento escolar o pérdida de interés en juego o deportes
Sistema Nervioso	Dolor crónico, Ataques recurrentes de dolor, parestesias, disestesias, pérdida sensitiva, hipohidrosis, anhidrosis, tinitus, deterioro auditivo
Piel	Lesiones vasculares (angiokeratoma)
Ojos	Opacidades corneales o lenticulares, tortuosidad vascular (retina, conjuntiva)
Riñón	Microalbuminuria, proteinuria, hiperfiltración (temprano), caída en tasa de filtración glomerular.
Corazón	Anormalidades en EKG (PR corto), arritmia, cardiomiopatía hipertrófica

y numerosas células nerviosas. (3) Sin embargo, a diferencia de otras enfermedades la mayoría de pacientes permanecen asintomáticos en sus primeros años de vida. Las manifestaciones más frecuentes son: dolor neuropático, intolerancia al calor, inhabilidad para sudar, angioqueratoma y opacidades corneales, presentando en etapas más tardías falla renal, AVC y cardiomiopatías. (13) (Ver tabla 1) En 1898 dos dermatólogos (Johan Fabry, en Alemania, y William Anderson, en Gran Bretaña) publicaron, independientemente, la descripción de lesiones cutáneas generalizadas que llamaron angioqueratomas corporales difusos, por lo que esta patología también es conocida como la enfermedad de Anderson-Fabry. Fue hasta 1951 que se identificó que la causa de la enfermedad era el déficit de la enzima responsable del catabolismo del Gb3 α -GAL). Este descubrimiento

permitió realizar el diagnóstico de la enfermedad mediante la determinación de los niveles plasmáticos de la α -GAL. Sin embargo, no fue sino hasta 1989 cuando se identificó y secuenció el gen que codifica la α -GAL localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1). (1) Constituye el segundo desorden de depósito de glicoesfingolípidos, después de la enfermedad de Gaucher. (12) A inicios de este siglo se describía una incidencia de aproximadamente 1 por cada 117 000 nacidos vivos, pero métodos tempranos de screening en recién nacidos sugieren que la incidencia de la mutación en el gen *aGala* puede ser tan alta como 1 en 3100, descrito en todas las etnias. (9) La fisiopatología del dolor neuropático no se encuentra completamente dilucidada, sin embargo se cree que es debido a la afección de las fibras nerviosas pequeñas y entre algunos de los sitios afectados se mencionan

los ganglios de la raíz dorsal. Se conocen como fibras pequeñas las fibras mielinizadas A δ y las no mielinizadas tipo C, que se encargan de la codificación del dolor y la temperatura. (4) La afección neuropática de estas fibras se estudia mediante pruebas de cuantificación sensorial y biopsias de piel, determinándose la densidad de fibras pequeñas que se encuentran en la muestra. Mediante estas técnicas se ha evidenciado que la terapia de reemplazo enzimático mejora el funcionamiento nervioso, pero no modifica la estructura y daños ocasionados por la enfermedad. (4)

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico que lleva a la neuropatía aún no ha sido clarificado. No obstante, existen varios factores fisiopatológicos que pueden contribuir al desarrollo del dolor neuropático. En primer lugar, esta afección se caracteriza por una hiperexcitabilidad neuronal. El acúmulo de GL-3 genera una disfunción de las proteínas de membrana, en especial los canales iónicos, que se evidencia en un aumento en las corrientes de rectificación de entrada (IK) lo que da paso a la generación de descargas ectópicas espontáneas ya que pueden ser activados a umbrales más bajos. Esta hiperexcitabilidad produce lesión

y en última instancia degeneración del nervio periférico. (4,1) En segundo lugar, la constante activación de fibras nerviosas aferentes, provoca una liberación aumentada de glutamato en las neuronas de la medula espinal. El glutamato en estas cantidades posee efectos neurotóxicos en particular en las interneuronas gabaérgicas encargadas de inhibir la nocicepción. Por lo tanto la concentración de GABA disminuye en la medula espinal. (3) Igualmente, se cree que el propio nervio periférico lesionado desarrolla una sensibilidad aumentada por los estímulos nociceptivos. La injuria axonal periférica puede provocar una degeneración walleriana con la subsecuente invasión de células inflamatorias como macrófagos. Además citoquinas como interleucinas y factor de necrosis tumoral son liberadas y contribuyen a la producción de prostaglandinas o bradiquininas. (2,4) Por último, se ha descrito una lesión isquémica a nivel de las células endoteliales de la vasa nervorum por depósitos de GL-3, que puede tener también complicaciones trombóticas. (2,3)

DOLOR NEUROPATICO (MANIFESTACIONES NERVIOSAS)

La neuropatía periférica es

una manifestación común y temprana en esta enfermedad, con una frecuencia reportada en la literatura de hasta 80%. (2) La edad promedio de presentación es de 9 años en niños y 16 años en niñas. (4) La principal forma de manifestación es un dolor exquisito asociado a disestesias, parestesias y alteraciones en la sensación térmica, con predilección en la percepción de sensación del frío. Los ataques de dolor son descritos como agudos, que puede variar de sensación quemante a punzante que confina al niño a su cama, lo que produce un deterioro considerable en su calidad de vida. (3) Prácticamente el 100% de los hombres y casi tres cuartos de las mujeres con la enfermedad presentan clínica o alteraciones en los exámenes compatibles con afección de las fibras nerviosas pequeñas. (4) Se ha tratado de encontrar relación entre el grado de afección de fibras pequeñas, severidad de dolor y edad, sin embargo los resultados son muy controversiales. Lo que se ha observado es que la neuropatía tiene predilección por la longitud en este tipo de fibras, dado que al inicio de la patología se evidencia mayor afección y severidad en miembros inferiores que finalmente con el tiempo se extiende a miembros superiores; incluso en mujeres en las cuales se suelen observar manifestaciones leves o incompletas, la parte

inferior suele ser el único sitio afectado en la mayoría de los casos. (1,4) Asociado a mayor pérdida de densidad nerviosa de manera progresiva en un patrón de “dying back”. (1) Otras formas de afección nerviosa están relacionadas con: alteraciones autonómicas y de fibras largas. Esta última se presenta en etapas tardías de la enfermedad manifestándose como anomalías en la percepción de la vibración y en los potenciales de conducción periférica. Se cree que esto principalmente es atribuido a afección en primera instancia de las células de Schwann y la acumulación de GL-3 en ellas. (2) Hay que destacar que las funciones autonómicas también son llevadas a cabo por fibras nerviosas pequeñas. Algunas de las manifestaciones que se han atribuido a esta alteración son: hipohidrosis, cambios en el ritmo cardíaco, limitación a la constricción pupilar, poca producción de saliva y lagrimeo, desórdenes en la motilidad intestinal, entre otros. (4)

DIAGNÓSTICO

Generalmente el diagnóstico se realiza en pacientes con síntomas y signos típicos de la enfermedad de Fabry en combinación con una actividad enzimática disminuida en los hombres, o con el hallazgo de una mutación en el gen

α -galactosidasa A. (13) Por lo tanto, un niño o adolescente que consulta por un dolor quemante, persistente con una distribución simétrica y que involucre palmas y plantas con disestesias periféricas debe elevar la sospecha clínica. (3) No obstante debido a la escasa especificidad de los síntomas debe existir un alto grado de sospecha ya que aproximadamente 20-40% de pacientes con Fabry han sido diagnosticados con anterioridad de forma incorrecta. A nivel clínico se puede establecer la afección de fibras pequeñas mediante biopsias de piel y pruebas sensoriales cuantitativas. La biopsia de piel es un método utilizado para cuantificar el número de fibras A δ y C por milímetro de epidermis, obteniéndose la densidad intraepidérmica de fibras nerviosas. (4) El diagnóstico definitivo se establece mediante la demostración de una actividad muy baja (< 30%) o indetectable de la enzima alfa-Gal A en leucocitos, plasma, fibroblastos cultivados o biopsia de tejidos. Algunos fármacos, como la amiodarona, pueden interferir en el resultado del estudio enzimático. Una vez realizado el diagnóstico mediante la medición de la actividad enzimática, se recomienda el estudio genético para designar la mutación responsable y confirmar el diagnóstico. (6)

GENÉTICA Y CONSEJO GENÉTICO

El gen que codifica la α -GAL se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1) y se han descrito más de 600 mutaciones del gen GLA, la mayoría en una misma familia. En algunas de ellas hasta se desconoce la patogenicidad, y se les llama variantes genéticas de significancia desconocida (GVUS por sus siglas en inglés). Otras clasificadas como posibles variantes neutras: p.A143T y la p.R220X es la que reporta la neuropatía más severa e incapacitante. (2) En contraste con la mayoría de desórdenes relacionados con el almacenamiento lisosomal las cuales son heredadas de manera autosómica recesiva, la enfermedad de Fabry posee un patrón de transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Consecuentemente, no existe transmisión de padre a hijo, pero los padres afectados pasarán su gen deficiente a todas sus hijas. Las mujeres heterocigotas tienen un 50% de riesgo en cada una de sus concepciones de transmitir el gen. Los hijos que hereden el gen mutante de su madre desarrollarán la enfermedad, en cambio las hijas serán heterocigotas las cuales puede o no desarrollar manifestaciones del desorden. (1) Una vez que el diagnóstico esté confirmado, la consulta al

genetista es de gran importancia para llevar a cabo el screening familiar y de esta manera lograr la identificación temprano de casos. (12)

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Alrededor de los 40 años, 25% de los pacientes sufren complicaciones cerebrovasculares, como eventos cerebrovasculares en su mayoría isquémicos; siendo la segunda causa de muerte después de insuficiencia renal, muriendo en promedio 8 años posterior al primer evento. Además a nivel de SNC se reportan lesiones congruentes con un deterioro lentamente progresivo por defectos de perfusión que se manifiestan como disartria, ataxia o demencia. (13) Posiblemente asociado a un defecto microangiopático por depósito de glicolípidos en las paredes de los vasos.

TRATAMIENTO

Previo a la introducción de la terapia de reemplazo enzimático, el tratamiento de la enfermedad de Fabry era meramente sintomático, el cual se dirigía al alivio de los síntomas mediante analgésicos, antiinflamatorios, anticonvulsivantes o hasta opiodes para el dolor neuropático; antiespasmódicos, inhibidores

de la enzima convertidora de angiotensina, diálisis y hasta trasplante para el manejo renal; antiarrítmicos o marcapaso para la afección cardíaca. De igual manera, fármacos neuromoduladores como la carbamazepina y gabapentina son habitualmente utilizados en el manejo del dolor. (6) En el año 2003, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó la terapia de sustitución enzimática (TSE) mediante la utilización de la enzima recombinante agalsidasa β , mientras que en Europa está aprobado el uso tanto de agalsidasa β como agalsidasa α desde agosto de 2001. La TSE tiene como finalidad reducir la acumulación intralisosomal de GL3 e impedir la formación de nuevos depósitos. Consiste en reemplazar la enzima inactivada por la forma activa y la enzima recombinante utilizada tiene la estructura modificada para facilitar la captación celular. Se administra por vía intravenosa cada dos semanas en una dosis de agalsidasa α de 0,2 mg/kg de peso o de agalsidasa β de 1 mg/kg de peso. (7) Existen estudios clínicos recientes, aleatorizados doble ciego y controlados con placebo que muestran el efecto de la TSE en la morfología cardíaca y la función renal. Los resultados son más prometedores en calidad de vida y disminución en dolor

neuropático. (12) No obstante, la última revisión de Cochrane expresa la necesidad de estudios que incluyan una larga cohorte de pacientes ya que debido a la heterogeneidad de la expresión clínica de la enfermedad en la actualidad no existe evidencia de la efectividad de la TSE en reducir la aparición de complicaciones relacionadas con la enfermedad de Fabry o su impacto en la sobrevida a largo plazo. (5) En relación con el dolor neuropático, existen estudios controlados y randomizados tanto con agalsidase alfa y agalsidase beta que muestran la eficacia de la terapia en reducir la severidad del dolor, la necesidad de utilizar medicamentos para el alivio del dolor neuropático y hasta la normalización de respuestas simpáticas en piel. (1)

CONCLUSIÓN

La Enfermedad de Fabry cursa habitualmente con complicaciones neurológicas periféricas y centrales. En la infancia y la adolescencia son características las crisis de dolor paroxístico y acroparestesias debido a una polineuropatía de fibra pequeña. En el adulto se desarrolla una enfermedad vascular cerebral con afectación de vaso pequeño y de predominio en el territorio posterior, y el ictus puede ser la manifestación inicial.

Es una entidad infradiagnosticada y el médico debería considerarla en el diagnóstico diferencial de los pacientes jóvenes con ictus criptogénico, especialmente si aparece en el territorio vertebrobasilar y si se acompaña de insuficiencia renal. Una correcta anamnesis que valore la historia familiar y el antecedente de dolor en las extremidades, así como la exploración física minuciosa en busca de signos característicos puede ayudar al diagnóstico. La detección de esta patología es de gran importancia puesto que en la actualidad disponemos de la TSE.

RESUMEN

La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que ocasiona un desorden en el almacenaje lisosomal por deficiencia de la enzima α -galactosidasa A y el consecuente acumulo de globotriaosilceramida (Gb3). (2,4) . Uno de los principales órganos afectados es el sistema nervioso que usualmente se manifiesta como crisis de dolor y disestesia. La fisiopatología del dolor neuropático no se encuentra completamente dilucidada, sin embargo se cree que es debido a la afección de las fibras nerviosas pequeñas.(4) El problema principal es el subdiagnóstico, debido a que es poco frecuente

y además porque el síntoma de dolor es fácilmente minimizado, no completándose los estudios pertinentes. Generalmente el diagnóstico se realiza en pacientes con síntomas y signos típicos de la enfermedad de Fabry en combinación con una actividad enzimática disminuida en los hombres, o con el hallazgo de una mutación en el gen α -galactosidasa A (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Biegstraaten M, Hollak C, Bakkers M, Faber C, Aerts J, Schaik. Small fiber neuropathy in fabry disease. *Mol Genet Metab* 2002; 76(1):23-30.
2. Burlina A, Sims K, Politei J, y col. Early diagnosis of peripheral nervous system involment in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neuro* 2011; 11: 1-11
3. Demarin V, Basic V, Bitunjac M, Ivankovic M. Neurological Manifestation of Fabry Disease. *Coll. Antropol* 2009; 2177-179
4. El Dib R, Nascimento P, Pastores G, Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;2: 1-64
5. Geevasinga N, Tchan M, Sillence D, Vucic, Upregulation of inward rectifying currents and Fabry neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2012; 17: 399-406
6. Germain D, Fabry disease. *Germain Orphanet Journal of Rare Disease* 2010;5: 1-49
7. Maag R, Binder A, Maier C, y col, Detection of a Characteristic Painful Neuropathy in Fabry Disease: A Pilot Study. *Pain Med* 2008; 9: 1217-1223
8. MacDermot K, 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
9. Mehta A, West M, Pintos-Morell G y col, Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med* 2010; 12: 713-720.
10. Mendióroz M, Fernandez-Cadenas I, Montaner J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Fabry. *Rev Neurol* 2006; 43: 739-745
11. Rozenfeld P, Neuman P, Treatment of Fabry Disease: Current and Emerging Strategies. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011; 12: 916-922
12. Torra R, Ortíz A, Fabry disease: the many faces of a single disorder. *Clin Kindey J* 2012; 5: 379-382.
13. Vega O, Perez A, Correa R, La enfermedad de Fabry-Anderson: estado actual del conocimiento. *Rev Inv Clin* 2011;3 314-321.