

Caso clínico de enfermedad de Fabry

I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Resumen

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad hereditaria y progresiva de almacenamiento lisosómico que puede comprometer la vida del paciente y cuyo diagnóstico suele dilatarse en el tiempo debido a una inadecuada identificación de las manifestaciones clínicas. Se describe un caso clínico de EF diagnosticado en edad pediátrica, cuyos principales síntomas experimentados durante la infancia eran daño neuropático, problemas gastrointestinales, hipohidrosis e intolerancia al frío y al calor. Tras iniciar terapia enzimática sustitutiva (TES) a los 14 años, el paciente experimentó una mejoría clínica en los diferentes síntomas que padecía, y las concentraciones de liso-GL3 en plasma disminuyeron de manera considerable. Ello sugiere que la TES podría enlentecer la progresión de la enfermedad e incluso favorecen la remisión de algunas manifestaciones clínicas en estos pacientes, con la mejora del pronóstico a largo plazo. Una detección precoz de la enfermedad y un inicio temprano del tratamiento son fundamentales para una mayor efectividad del mismo.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad de Fabry, infancia, tratamiento enzimático sustitutivo

Abstract

Title: Clinical case study of Fabry disease

Fabry disease (FD) is a hereditary, progressive lysosomal storage disorder that can threaten the patient's life and diagnosis of which is often slow because of poor identification of the clinical symptoms. A clinical case of FD diagnosed at paediatric age is described here. The main symptoms experienced during childhood were neuropathic damage, gastrointestinal problems, hypohidrosis and intolerance of heat and cold. After starting enzyme replacement therapy (ERT) at 14 years old, the patient experienced a clinical improvement in the different symptoms suffered, and plasma lyso-GL3 levels fell considerably. It suggests that ERT currently could offer the possibility of delaying the progression of the illness and even encourage the emission of some clinical symptoms in these patients, with an improved long-term prognosis. Early detection of the disease and starting treatment early are essential to ensure greater effectiveness.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Fabry disease, infancy, enzyme replacement therapy

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad hereditaria y progresiva de almacenamiento lisosómico, ligada al cromosoma X, y causada por mutaciones en el gen *GLA*. Estas mutaciones originan una deficiencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa-A, provocando una acumulación de glucoesfingolípidos en diferentes tipos celulares, y causando complicaciones que pueden ser mortales¹⁻⁴.

El almacenamiento lisosómico de glucoesfingolípidos, que típicamente son globotriaosilceramidas (GL3), y su forma deacetilada, las globotriaosilfosfingosinas (liso-GL3), provoca una cascada de eventos que comienza con una disfunción de los procesos metabólicos básicos en la célula, y progresa en muerte celular, eventos inflamatorios y disfunción progresiva

de los órganos principales^{1,4}. La liso-GL3 es de particular interés, ya que el incremento relativo de los niveles circulantes de esta molécula en los pacientes con EF, en comparación con los controles sanos, es muy superior al incremento de GL3. Por tanto, se ha planteado que la evaluación de la liso-GL3 circulante puede utilizarse para respaldar la patogenicidad de una mutación de *GLA*⁵.

Existen dos fenotipos diferentes de la EF: el fenotipo «clásico», de aparición temprana en la edad pediátrica e implicación multiorgánica, y el fenotipo de aparición tardía, con afectación predominantemente cardíaca². Todos los varones desarrollan la enfermedad, mientras que en las mujeres la inactivación aleatoria del cromosoma X origina un espectro de fenotipos que varían entre asintomáticos y trastornos tan graves como en los varones⁵. La incidencia es de 1/22.750 y

1/1.390 varones en los fenotipos clásico y tardío, respectivamente².

En el fenotipo clásico, los primeros síntomas en aparecer son el daño neuropático crónico y los episodios de dolor severos, que empiezan típicamente durante la infancia². Otras manifestaciones tempranas comunes son la hipohidrosis, la intolerancia al frío o al calor, los angioqueratomas, los trastornos gastrointestinales (hinchazón, diarrea, dolor abdominal) y las opacidades asintomáticas características de la córnea^{1,2,4,6}. Las complicaciones orgánicas sintomáticas renales, cardíacas o del sistema nervioso central, así como la pérdida de audición, aparecen normalmente en la edad joven adulta, acortando la esperanza de vida^{2,5}.

El amplio intervalo que suele haber entre la aparición de los síntomas de la EF y un diagnóstico correcto se debe a una inadecuada identificación de las manifestaciones clínicas. A pesar de que la terapia enzimática sustitutiva (TES) ha demostrado ser eficaz y segura, podría ser aún más efectiva si se administrara en etapas más tempranas de la enfermedad⁷. El diagnóstico de la EF suele incluir los siguientes pasos: sospecha diagnóstica, demostración del defecto enzimático, demostración del defecto genético, evaluación de la carga de la enfermedad, evaluación de la gravedad de los signos y síntomas y estudio familiar. La demostración de unos niveles muy bajos de alfa-galactosidasa constituye la base para el diagnóstico de la EF en varones. Sin embargo, en mujeres, una actividad enzimática normal no excluye dicha enfermedad. Una actividad inferior al 1% de lo normal es diagnóstica de EF. Una actividad superior, normalmente entre el 1 y el 10%, puede observarse también en varones con enfermedad de comienzo tardío. El diagnóstico deberá confirmarse genéticamente. El enfoque estándar inicial es la secuenciación de los exones y de los límites intron-exones. Si se apreciara normalidad genética, pero la actividad

enzimática fuera muy baja, deberían realizarse pruebas genéticas suplementarias para excluir grandes deleciones o defectos genéticos más complejos⁵.

Caso clínico

Se describe retrospectivamente el caso clínico de un varón de 16 años con EF, diagnosticado al mes de vida debido a los antecedentes familiares, y remitido al hospital a la edad de 14 años. Es un paciente con antecedentes familiares de EF por parte materna (figura 1). El abuelo, diagnosticado de EF, falleció a los 56 años, sin haber recibido TES. La madre, con EF, está en tratamiento con agalsidasa beta desde 2012; los estudios cardiológico y oftalmológico resultaron normales, y presenta albuminuria. El padre, fallecido a los 48 años, tenía infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y había sido operado de colesteatoma.

No presenta antecedentes personales de interés (embarazo controlado y sin incidencias; parto hospitalario vaginal y eutócico; peso de 2.800 g y 48 cm de longitud al nacer; lactancia artificial y alimentación complementaria sin incidencias; calendario vacunal correcto; desarrollo psicomotor normal; buen rendimiento escolar y relaciones normales con sus compañeros). Dados los antecedentes familiares reseñados, se le realizó el diagnóstico de EF al mes de vida por medición de la actividad enzimática de alfa-galactosidasa-A (no detectable) y estudio genético del gen *GLA*, donde se encontró una mutación en hemizigosis relacionada con la enfermedad: c.155G>A (p.Cys52Tyr).

A los 14 años de edad, el paciente fue remitido para valorar el inicio de TES (la primera visita se realizó el 14 de enero de 2016). Según la historia clínica, en los años anteriores el pa-

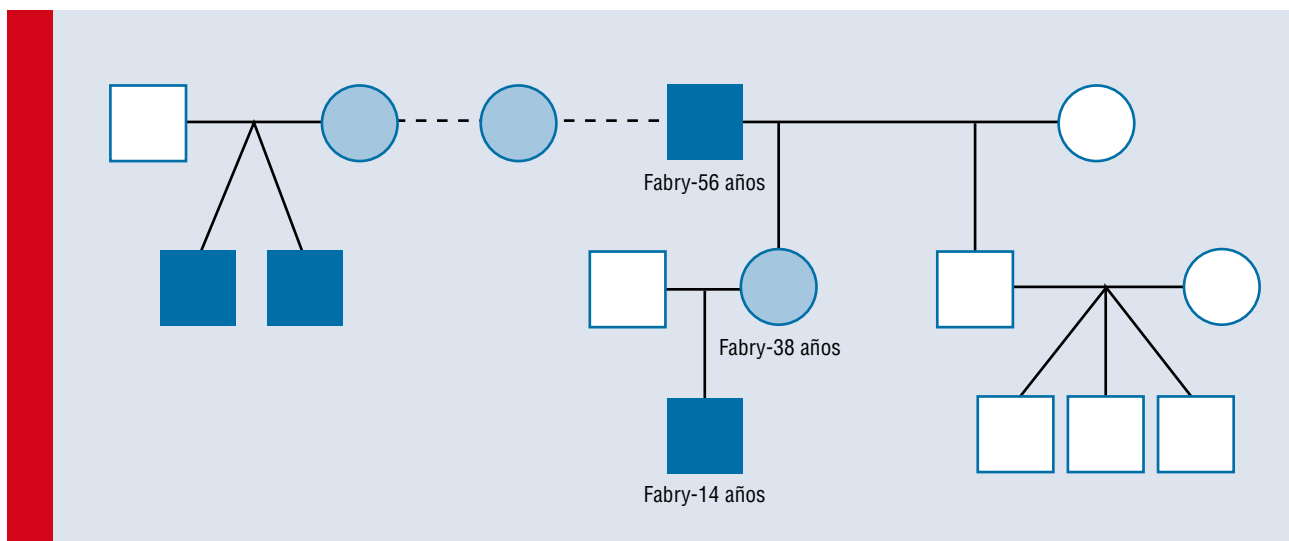


Figura 1. Genealogía familiar del paciente

ciente había experimentado diversos síntomas relacionados con la enfermedad. Tuvo varios episodios de neuropatía dolorosa (acroparestesias de manos y pies); a los 4-5 años refería que se le dormían las manos, y a los 7-8 años refería la aparición de dolor en las manos y los pies (como pinchazos), todos los meses, aunque no todos los días. Estos episodios eran más frecuentes en verano; el dolor no se irradiaba y se asociaba a una sensación de hormigueo. Iba a natación, pero dejó de ir porque notaba que se le dormían las piernas.

Desde los 2 años refiere deposiciones líquidas (4-5 al día) que le duran 1-2 días, de periodicidad mensual y que suelen acompañarse de dolor abdominal periumbilical. Además, presenta episodios de dolor abdominal periumbilical de tipo cólico de una duración menor de 5 minutos, varios días al mes, sin relación horaria ni acompañado de deposiciones blandas. También padece hipohidrosis; desde pequeño sus padres han notado que apenas suda y muestra intolerancia al calor. Con el calor, sobre todo en verano, presenta cefalea, rubefacción facial y cansancio. Padece fiebres sin motivo explicable en los primeros años de vida, y desde los 7-8 años suele tener febrícula en verano. Sólo realiza ejercicio físico en el colegio, pues se cansa mucho.

Además, el paciente realiza un seguimiento en consultas de infectología tras haberle sido diagnosticado a los 3 años de edad una infección por el VIH, en el contexto de adenopatías cervicales con anemia; durante el seguimiento apareció además una infección por el virus herpes zóster. Recibe terapia antirretroviral y tiene un buen control de la enfermedad. La última carga viral fue de VIH-1 <20 copias/mL.

Los datos obtenidos de la exploración física realizada al paciente tras la remisión al hospital se muestran en la tabla 1.

Tras realizar una valoración del dolor mediante la escala visual analógica (EVA), el dolor que el paciente refiere se clasifica como leve-moderado (grado 2-4).

Para la valoración de la calidad de vida se utilizaron dos cuestionarios. En el cuestionario Child Health Questionnaire (CHQ-PF50), los datos que la madre destacaba como más preocupantes, por afectar a la calidad de vida de su hijo, eran el bienestar emocional y la capacidad de aprendizaje. En el cuestionario Pediatric Quality of Life (13-18 años), los datos más destacables eran sentirse cansado, no poder hacer lo mismo que los otros niños y dificultad para dormir. Los resultados de las exploraciones complementarias realizadas se muestran en la tabla 2.

Desde octubre de 2016, el paciente es tratado con agalsidasa beta 1 vez cada 2 semanas en hospital de día, administrándole el fármaco i.v. en una dosis de 1 mg/kg/día.

Pasado 1 año, las concentraciones de liso-GL3 en plasma eran de 12 ng/mL (valores normales [VN] <5), y pasados 2 años de 9,6 ng/mL (VN <5). Al año del inicio de la TES, se normaliza el filtrado glomerular persistiendo la ausencia de microalbuminuria.

TABLA 1

Parámetros y valoraciones correspondientes de la exploración física realizada al paciente tras la remisión al hospital

Parámetro	Valoración
Peso	40,8 kg (P16; -1, 01 DE)
Talla	160,5 cm (P38; -0,31 DE)
Índice de masa corporal	15,84 (P14; -1,06 DE)
Presión arterial	110/68 mmHg (P75/P75 de talla)
Estado general	Bueno
Dificultad respiratoria	No
Auscultación cardiopulmonar	Normal
Abdomen	Blando, depresible, sin masas ni megalias
Neurológico	Tono y reflejos normales
Piel	Manchas hipocrómicas en la región lateroposterior derecha del tórax, relacionadas con cicatriz de herpes zóster. No presenta otras manchas cutáneas ni angioqueratomas. Piel seca generalizada
Pubertad	Estadio II de Tanner
DE: desviación estándar.	

En cuanto a la evolución clínica, el paciente ha presentado una mejoría del dolor abdominal y no padece episodios diarreicos. Además, ha experimentado una mejoría del dolor en las manos, una mejor tolerancia al frío y al calor, y un menor cansancio al caminar o nadar.

Discusión

La EF puede estar causada por más de 800-900 defectos diferentes del gen *GLA*^{5,8}. Los defectos más comunes son las mutaciones puntuales, que originan sustituciones de aminoácidos o bloqueos de los codones. Sin embargo, también pueden producirse delecciones mayores, o defectos genéticos más complejos, como los mosaicismos. La mayoría de estas mutaciones son propias y específicas de familias individuales, y existe una gran variabilidad inter/intrafamiliar en cuanto a las manifestaciones clínicas⁹. El defecto genético da lugar a una baja actividad de la alfa-galactosidasa-A intralisosomal, que en la EF clásica se estima normalmente en <1% de la actividad enzimática normal. Se puede encontrar una mayor actividad enzimática en la EF de comienzo tardío. En las mujeres, la inactivación aleatoria del cromosoma X puede dar lugar a una actividad enzimática general normal. Sin embargo, las células femeninas individuales pueden mostrar una ausencia enzimática completa⁵.

TABLA 2

Exploraciones complementarias

Parámetro	Valoración
Marcadores de actividad EF: • GL3 en plasma • Liso-GL3 en plasma • GL3 en orina	8,7 µg/mL (VN <7) 39,9 ng/mL* (VN <5) 767 µg/mmol creatinina (VN <81)
ECG	Ritmo sinusal. Conducción AV normal. Trazado normal
Ecocardiografía	Retorno venoso sistémico y pulmonar normal, sin cortocircuitos. Válvulas AV y sigmoideas normales. Ambos ventrículos de tamaño y función normales. Arco aórtico izquierdo normal. VD: 15 mm. VI (D): 50 mm. VI (S): 34 mm. Septo: 20 mm
Estudio Holter	Ritmo sinusal auricular durante todo el registro. Frecuencia cardíaca media de 62 lpm, con mínima de 32 lpm, correspondiente a bradicardia sinusal nocturna, y máxima de 135 lpm, correspondiente a taquicardia sinusal. No aparecen pausas significativas ni arritmias. No refiere síntomas
Ecografía abdominal	No se aprecia hepatoesplenomegalia. Buena diferenciación corticomedular renal, sin hallazgos patológicos significativos
RM cerebral	Sistema ventricular y espacios pericerebrales de carácter normal. En el parénquima cerebral, cerebeloso y el tronco encefálico no se observan alteraciones morfológicas o cambios de señal
Oftalmología	Agudeza visual de 0,9. En el ojo izquierdo se observan depósitos epiteliales en forma de una única línea (inicio de córnea <i>verticillata</i>)
Nefrología: • FG • Proteinuria • Microalbuminuria	90 mL/min/1,73 m ² (cistatina C) (VN >100) 7-10 mg/m ² /h (VN <4) <0,3 mg/dL
Biopsia renal (junio de 2016)	Microscopía óptica: • Glomérulos. En todos ellos se observa una expansión leve del mesangio, a expensas de unas células con citoplasma espumoso. Las luces capilares son patentes, y se observa de forma aislada la presencia de polimorfonucleares, sin trombos. La cápsula de Bowman es lisa, regular y no presenta engrosamiento. No se observan focos de esclerosis, sinequias ni extracapilaridad • Arteriolas. Sin alteraciones histológicas significativas • Intersticio y túbulos. No hay infiltrado inflamatorio, fibrosis ni edema intersticial. En los túbulos, sobre todo en los distales, se observan células del epitelio tubular con citoplasma espumoso. No se asocia a cambios atróficos ni a alteración de la membrana basal Microscopía electrónica: • Existencia de numerosos cuerpos densos laminares, que a menudo presentan una configuración laminar concéntrica, dibujando figuras pseudomiélicas. Estos depósitos densos se sitúan fundamentalmente en los podocitos de los glomérulos, pero son también visibles en las células endoteliales de capilares alojados en el intersticio renal, en el epitelio tubular y también en las propias células endoteliales glomerulares

AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; EF: enfermedad de Fabry; FG: filtrado glomerular; RM: resonancia magnética; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VN: valores normales. *Al inicio del tratamiento.

Es necesaria una correcta comprensión de la patogenia para establecer un diagnóstico correcto y un tratamiento óptimo⁵. El diagnóstico de la EF es complicado. De hecho, el tiempo medio que transcurre entre la aparición de los síntomas y el momento del diagnóstico es de unos 20 años⁵. El proceso de detección y diagnóstico podría agilizarse significativamente teniendo una historia clínica y familiar detallada, y prestando especial atención a la posible presencia de síntomas no específicos⁹.

La aparición a principios del siglo XXI de la TES revolucionó el tratamiento de la EF⁵; antes las opciones terapéuticas se limitaban básicamente al uso de la carbamazepina y la fenitoína para aliviar los síntomas de dolor neuropático¹⁰.

Conceptualmente, las manifestaciones de la EF proceden del desarrollo secuencial de tres trastornos relacionados,

aunque en último término independientes, cada uno de los cuales requiere un enfoque terapéutico específico. El primero de ellos es la deficiencia enzimática, que se trata actualmente mediante TES. El segundo es el daño tisular, que requiere enfoques terapéuticos adyuvantes específicos además de la TES, a fin de minimizar los síntomas y prevenir la progresión no específica del daño tisular. El tercero es el fallo orgánico, que puede requerir una terapia de sustitución renal, como diálisis o trasplante renal, o trasplante cardíaco, además de la TES⁵.

La TES ofrece actualmente la posibilidad de enlentecer la progresión de la enfermedad, e incluso la remisión de algunas manifestaciones clínicas en estos pacientes, con la mejora del pronóstico a largo plazo¹¹. Es una terapia generalmente bien tolerada, cuyos efectos adversos más comunes son los

relacionados con la terapia de infusión¹². A pesar de que ha demostrado ser eficaz y segura, la TES podría ser aún más efectiva si se administrara en etapas más tempranas de la enfermedad^{2,7}. El impacto de la terapia depende directamente tanto de factores intrínsecos del propio paciente y de la enfermedad, como del momento de iniciación del tratamiento³.

Dado que la EF puede causar daños en diferentes órganos del cuerpo humano, la aproximación terapéutica para cada paciente debería ser multidisciplinaria e individualizada, integrada en un plan médico adecuado a las necesidades del paciente³.

Conclusiones

Se presenta un caso clínico de EF diagnosticado en la edad pediátrica (al primer mes de vida), que, tras iniciar TES a los 14 años, en la dosis recomendada, experimentó una mejoría clínica en los diferentes síntomas que padecía. Pasados 2 años desde el inicio de la terapia, las concentraciones de liso-Gl3 en plasma habían disminuido de 39,9 a 9,6 ng/mL.

La evolución clínica y analítica de este caso sugiere que implementar la TES durante la edad pediátrica podría no sólo mejorar el estado físico y la calidad de vida del paciente, sino además prevenir la evolución de la enfermedad hacia daños orgánicos mayores. Por ello, es de vital importancia realizar un estrecho seguimiento del paciente.

Agradecimientos

Eladio Ruiz (Cardiología Infantil), Eva López (Infectología), Elena Román (Nefrología Infantil), Lucía Monfort (Neuropediatría-Hospital Clínico de Valencia), Juan Aviñó (Oftalmología) e Isabel González (Reumatología Infantil). ■■■

Bibliografía

1. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med*. 2015; 17: 323-330.
2. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Molt Genet Metab*. 2018; 123: 416-427.
3. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliot PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molt Genet Metab*. 2018; 124: 189-203.
4. Spada M, Baron R, Elliot PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. *Molt Genet Metab*. 2019; 126: 212-223.
5. Ortiz A, Sánchez-Niño MD. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148: 132-138.
6. Zar-Kessler C, Karaa A, Sims KB, Clarke V, Kuo B. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016; 9: 626-634.
7. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Cáceres G, Martínez P, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr*. 2010; 156: 828-831.
8. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C. Hot topics in Fabry disease. *Postgrad Med J*. 2018; 94: 709-713.
9. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr*. 2016; 5: 37-42.
10. McDermot J, McDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol*. 2001; 429: 121-125.
11. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 36.
12. Keating GM, Simpson D. Agalsidase beta: a review of its use in the management of Fabry disease. *Drugs*. 2007; 67: 435-455.