

Diálisis y Trasplante

Evaluación pre trasplante renal en el paciente con Enfermedad de Fabry

Sebastián P. A. Jaurretche^{1,2}, Gustavo Cabrera³.

1. Unidad de Enfermedades Lisosomales. Servicio de Clínica Médica. Grupo Gamma Rosario. Catamarca 1367. (2000) Rosario. Santa Fe. Argentina.

2. Doctorado en Ciencias Biomédicas. Instituto Universitario Italiano de Rosario. Riobamba 746. Rosario. Santa Fe. Argentina.

3. Cardiología. Centro Cardiovascular Bolívar. Bolívar 487. Pilar. Buenos Aires. Argentina.

Palabras Clave

enfermedad de Fabry; trasplante renal; enfermedad renal crónica

Keywords

Fabry disease; kidney transplant; Renal involvement

RESUMEN

La Enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X resultante de la deficiencia o ausencia de actividad enzimática α -galactosidasa A, este déficit genera acumulación progresiva de globotriaosilceramida y otros glicoesfingolípidos, en los lisosomas de diferentes estirpes celulares, entre ellas, las del parénquima renal. Los pacientes afectados desarrollan insuficiencia renal, cardíaca, y también accidentes cerebrovasculares, con morbilidad aumentada y disminución de la expectativa de vida. El compromiso renal es frecuente en los pacientes de ambos sexos, habiendo sido la principal causa de muerte en la etapa previa a la aparición de las terapias de reemplazo de la función renal. El trasplante renal debe ser considerado tempranamente en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal. Considerando la importancia que el trasplante renal tiene en pacientes con EF, el objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una revisión sobre los aspectos relevantes a considerar durante la evaluación pre trasplante en pacientes afectados con el fin de conseguir la mayor probabilidad de éxito.

ABSTRACT

Fabry disease (FD) is an inherited X-linked disease resulting from the deficiency or absence of α -galactosidase A activity. This deficit generates a progressive accumulation of globotriaosylceramide and others glycosphingolipids in the lysosomes of different cell lines, the renal parenchyma among them. Affected patients develop kidney and heart failure, and also strokes, with increased morbidity and mortality and a decrease in life expectancy. Renal involvement is frequent in patients of both sexes, and it was the main cause of death before the development of renal function replacement therapies. Kidney transplantation should be considered early in patients with end-stage renal disease. Considering the importance of renal transplantation in patients with FD, the aim of this study is to conduct a review of the relevant aspects to be considered in pre-transplant evaluation.

Correspondencia:

Dr. Sebastián P. A. Jaurretche.

Grupo Gamma Rosario. Catamarca 1367. (2000) Rosario. Santa Fe. Argentina.

T.E: +54-341 440-9090. sebastianjaurretche@hotmail.com

Introducción

La Enfermedad de Fabry (EF) (OMIM 301500) es una enfermedad ligada al cromosoma X resultante de la deficiencia o ausencia de actividad enzimática α -galactosidasa A (α -gal-A) (EC 3.2.1.22), este déficit genera acumulación progresiva de glicoesfingolípidos, principalmente Globotriaosilceramida (GL-3), en los lisosomas y otros compartimientos de células endoteliales, periteliales, musculares lisas de los vasos sanguíneos, neuronas, podocitos, cardiomiocitos, entre otras. Actualmente se describe una incidencia de 1/40.000 a 1/117.000 [1-3].

En la historia natural de la EF ocurren depósitos de GL-3 desde etapas fetales, los cuales son progresivos. A diferencia de otras enfermedades de depósito lisosomal los pacientes cursan un período asintomático en etapas tempranas de la vida [4] hasta que los depósitos alcanzan un nivel crítico en el cual comienzan los signos y síntomas de afectación orgánica. Los primeros síntomas se expresan durante la niñez, con acroparestesias, crisis de dolor neuropático en los cuatro miembros e hipohidrosis, asociada a angioqueratomas. Durante la adolescencia se agregan córnea verticilada, manifestaciones disautónomas, fatiga y disminución de la capacidad auditiva. Llegada la adultez, se desarrollan insuficiencia renal, cardíaca y también accidentes cerebrovasculares con morbimortalidad aumentada y disminución de la expectativa de vida comparada con la población general [1,4].

Ese curso clínico denominado "fenotipo clásico", es más frecuente en varones (hemicigotas) con compromiso renal severo en la mayoría de los mismos. En las mujeres (heterocigotas), la hipótesis de Lyon y otros mecanismos poco aclarados, podrían explicar la aparición de fenotipos "intermedios", con diferente severidad y tiempo de evolución de los signos y síntomas respecto al fenotipo clásico en algunos casos y en otros, con curso clínico similar a los varones [4-9]. Se han descrito variantes de inicio tardío o atenuado, que se caracterizan por el compromiso exclusivo cardíaco o renal, con escasas manifestaciones del fenotipo clásico. [10,11].

Hasta el año 2001 se describió la falla renal como la principal causa de muerte en la EF, esta aseveración resultaba del análisis realizado de una de las dos bases de datos internacionales de pacientes con EF, el Fabry Outcome Survey (FOS) [10]. En un estudio reciente Mehta y col. analizaron las causas de muerte de los pacientes enrolados en dicho registro durante el período posterior al año 2001 [11]. Los autores reportaron que la causa más frecuente de muerte fueron las complicaciones cardiovasculares, en el orden del 34% en los hombres y del 57% en las mujeres. Similares resultados fueron observados en el Fabry Registry [12]. Hacia Agosto de 2008 se habían reportado 75 muertes en 1422 hombres y 12 muertes en 1426 mujeres, de causa cardiovascular en el 40 y 41% de los casos respectivamente, mientras que el 8% de las muertes se debieron a causa renal. La mayoría de los pacientes (57%) que fallecieron de causa cardiovascular habían recibido previamente terapia dialítica. Los autores concluyeron que la mayoría de los pacientes que fallecieron

presentaban serio compromiso cardíaco y renal, y que habían sido diagnosticados en forma tardía de dichas afectaciones. Este giro observado en la causa principal de muerte responde aparentemente al advenimiento del tratamiento dialítico.

Lo precedente puso en evidencia la relevancia y la frecuencia del compromiso renal en la EF en los pacientes de ambos sexos, habiendo sido la principal causa de muerte, en la etapa previa a la aparición de las terapias de reemplazo de función renal (TRFR) mediante diálisis [10].

La evolución natural de la nefropatía por EF incluye depósitos progresivos de GL-3 en el parénquima renal desde etapas tempranas de la vida en células tubulares, glomerulares (incluidos los podocitos), endoteliales y musculares lisas vasculares, demostrado en biopsias renales de pacientes aún sin manifestaciones clínicas de compromiso renal [13-18]. Esto iniciaría otros mecanismos de injuria, algunos de los cuales son similares a los estudiados en otras nefropatías proteinúricas, en los cuales se encuentran implicados el óxido nítrico (ON), radicales libres de oxígeno (ROS) y otros mediadores inflamatorios [19-25], los cuales conducen a disfunción microvascular, oclusión e isquemia, con el consecuente desarrollo de atrofia tubular, esclerosis glomerular y fibrosis intersticial en etapas avanzadas [26-28]. En el mecanismo fisiopatogénico tiene un rol fundamental la lesión podocitaria, iniciándose con esfacelo de los procesos pediculares, marcador histológico pre albuminúrico [29] y potencialmente reversible con Terapia de Sustitución Enzimática (TSE), la posterior pérdida de podocitos y finalmente la fibrosis. Clínicamente, los primeros hallazgos de compromiso renal comienzan en la niñez o adolescencia, presentándose más comúnmente como microalbuminuria, posteriormente el proceso evoluciona a proteinuria y deterioro progresivo de la función renal, con una caída anual del filtrado glomerular (FG) más acentuada en hombres que en mujeres afectadas y en ambos casos más pronunciada que en la población general [30,31], para llegar a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) alrededor de la cuarta década de la vida [26,28]. Los pacientes con proteinuria mayor a 1 gr/24 Hs. y FG menor a 60 ml/min tienen una progresión más rápida, siendo ambos datos indicadores de peor pronóstico nefrológico reconocido por expertos [32].

El trasplante renal (TR) debe ser considerado tempranamente en los pacientes con EF y ERCT [33], debido a la evidencia reportada por numerosos autores respecto a la seguridad de dicho tratamiento y a la mayor supervivencia de estos pacientes cuando son comparados con aquellos que permanecen en diálisis [33, 34]. Además de lo antedicho, importantes bases de datos, como European Dialysis and Transplant Association/European Renal Association Registry, American US Renal Data System Registry y Organ Procurement Transplant Network/United Network for Organ Sharing muestran una supervivencia similar e incluso mayor, tanto de pacientes como de injertos funcionantes a largo plazo, cuando se comparan cohortes de pacientes trasplantados renales con EF con pacientes portadores de otras nefropatías [35,36]. En consecuencia, el TR es el tratamiento de elección en la ERCT, y en comparación con el

tratamiento dialítico crónico, mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad de la mayoría de los pacientes, tanto los que padecen EF como los que llegan al estadio de EROCT por otra causa. Sin embargo, no todos los enfermos son trasplantables, y en muchos se requieren medidas e intervenciones previas a su inclusión en la Lista de Espera de Trasplante [39]. Por lo tanto, los centros de TR se encontrarán ante la evaluación pre trasplante de pacientes con EF de manera creciente. Sin embargo, no hay literatura específica disponible sobre el tema, explorando las bases de datos tales PubMed, LILACS, Cochrane Library o Google que ayuden en la toma de decisiones diarias en la práctica clínica.

Considerando lo precedente, realizamos la siguiente revisión sobre los aspectos a considerar en la evaluación pre trasplante renal en pacientes con enfermedad de Fabry con el fin de facilitar la misma en pacientes afectados.

Objetivos de la evaluación pre trasplante renal

El objetivo de la evaluación pre trasplante renal en pacientes con EF no debiera diferir en del resto de los pacientes con afectaciones renales y necesidad de trasplante. Las mismas se presentan en la **Tabla 1**:

Tabla 1: Objetivos de la evaluación pre T en pacientes con EF
Asegurar que el TR sea técnicamente factible
Asegurar que las posibilidades de supervivencia del paciente no van a comprometerse por el TR.
Asegurar que el TR no va a exacerbar comorbilidades preexistentes
Identificar qué medidas deben tomarse para minimizar complicaciones pre y post-operatorias, incluidas posibles técnicas quirúrgicas que faciliten la existencia de un sistema vascular y urinario adecuados para el implante
Informar a los receptores de los riesgos y beneficios esperables [40]

1) Contraindicaciones del trasplante renal

Las contraindicaciones siempre son un punto de confusión a la hora del trasplante renal. Hoy en día se pueden clasificar en contraindicaciones absolutas y relativas. Las mismas se presentan en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Contraindicaciones para el TR en EF	
Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas*
Neoplasia Activa con corta esperanza de vida	Infección activa
Enfermedad Crónica con corta esperanza de vida (< 1 año).	Enfermedad Coronaria Enfermedad Vascular Periférica severa
Consumo activo de drogas o alcohol	Enfermedad Cerebrovascular Hepatitis en actividad
Insuficiencia orgánica severa sin posibilidades de corrección	
	No adherencia al tratamiento demostrada
Psicosis no controlada	Infección por VIH, si no cumplierse una serie de requisitos básicos relacionados con la carga viral e inmunidad

*Son las que requieren medidas diagnósticas y terapéuticas previas a la inclusión del paciente en la Lista de Espera de Trasplante:

Todas las anteriormente mencionadas no difieren en el paciente con EF del resto de los pacientes.

2) Edad del receptor

La edad no debe ser considerada una contraindicación para el trasplante. Sin embargo, en la medida que avanza la edad del paciente son más prevalentes las patologías que representan contraindicaciones, tanto absolutas como relativas, esto es de especial importancia en los pacientes con EF, fundamentalmente por la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

3) Evaluación cardiovascular pre trasplante renal- Evaluación del compromiso cardíaco:

En la población no afectada por EF candidata a TR los estudios previos al trasplante deben estar enfocados en la detección de cardiopatías. Los estudios realizados en pacientes con alto

riesgo de cardiopatías deben ser exhaustivos, para descartar por completo la presencia de enfermedad coronaria. En caso de ser necesaria una revascularización, ésta se debe llevar a cabo antes del trasplante.

La arteriopatía periférica es común en los pacientes urémicos. Se debe prestar especial atención a la arteriopatía ilíaca, periférica y cerebrovascular, empleando las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas.

Más allá de las recomendaciones habituales para pacientes candidatos a TR, en el caso de la EF, dado el compromiso multisistémico de la misma, debería evaluarse exhaustivamente al paciente.

El compromiso cardíaco de la EF se caracteriza por una alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) progresiva [45-48]. El grado de hipertrofia está relacionado directamente con la edad en ambos sexos. Este incremento de la masa ventricular es seguido por el desarrollo de fibrosis, posterior disfunción sistólica y muerte prematura [49,50]. Dado que prácticamente todas las células cardíacas están afectadas, incluyendo las del sistema de conducción, los pacientes pueden presentar arritmias ventriculares, supraventriculares (alta prevalencia de fibrilación auricular) y bloqueos auriculo-ventriculares. El compromiso del sistema coronario epicárdico, y más significativamente la microcirculación intramiocárdica, genera isquemia miocárdica y eventos coronarios. Si bien la afección valvular es frecuente, en especial de las válvulas izquierdas, en general este compromiso es leve y rara vez requiere de tratamiento quirúrgico [51,52].

b-Evaluación de la enfermedad Vascul Periférica: En relación al compromiso vascular, hoy sabemos que más allá del acúmulo de GL-3 en el endotelio vascular, existe hipertrofia de las células del músculo liso, con el consiguiente incremento del grosor miointimal (GMI) [53,54]. Se conoce que este incremento es un marcador sustituto de aterosclerosis arterial y es utilizado como predictor de riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos [55]. Varios estudios han demostrado un incremento del GMI de las arterias carótida y radial en la EF [56-59].

Barbey y col demostraron que la HVI y el incremento del GMI carotídeo ocurren en forma concomitante, sugiriendo la existencia de una patogénesis común [60]. En este estudio 53 pacientes con EF mostraron un incremento del GMI, en ausencia de placas ateromatosas. Este incremento se debió predominantemente a la proliferación de células musculares lisas de la capa media de las arterias, como lo demuestran otros estudios basados en biopsias de pacientes con EF [61,62].

La ateromatosis aorto-ilíaca severa es un problema técnico importante a la hora del implante, y las lesiones distales son causa de amputación en período post TR, debiéndose realizar una corrección quirúrgica o angioplastia electiva de las lesiones significativas antes de incluir al paciente en lista de espera.

c-Evaluación de los accidentes vasculares cerebrales (ACV):

Las lesiones de sustancia blanca (LSB) cerebral son comunes en la EF y típicamente se acumulan con la edad. La presencia de estas

lesiones ha sido descrita en varios reportes de series de casos. Una revisión de la base de datos FOS, mostró que el 58% de 72 pacientes que realizaron una RNM de cerebro, presentaban este tipo de lesiones [62]. En la misma base de datos pudo observarse la presencia de eventos cerebrovasculares con similar prevalencia en ambos sexos (11.1% en hombres y 15.7% en mujeres).

En otro estudio longitudinal sobre una cohorte de 50 pacientes con RNM de cerebro, pudo observarse LSB en el 31% de los hombres y en el 36% de las mujeres [63].

Recientemente fue publicada nuestra experiencia en una cohorte de 70 pacientes (27 hombres y 43 mujeres) con diagnóstico confirmado de EF, en la cual pudimos observar que un 26% de los varones y un 30% de las mujeres presentaban isquemia cerebral silente y que un 55% y 35% respectivamente presentaban dolicoectasia del sistema arterial vertebro-basilar [64]. Esta última lesión es una condición potencialmente generadora de discapacidad debido a isquemia y disfunción compresiva en la fosa posterior.

Los pacientes en diálisis que padecen EF, con antecedentes de ACV isquémico deben esperar al menos 6 meses antes de incluirlos en lista de espera al igual que el resto de los pacientes. Durante ese tiempo está indicada la prescripción de antiagregantes plaquetarios y el tratamiento de los factores de riesgo asociados. Si el paciente tiene indicación de revascularización quirúrgica o angioplastia, deben realizarse electivamente antes del trasplante. En virtud de lo antes descrito consideramos que la evaluación cardiovascular pre TR de los pacientes con EF deberá ser realizada en forma exhaustiva y completa. Los pacientes deberán realizar lo que se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Evaluación cardiovascular pre TR en pacientes con EF

Examen cardiológico completo
ECG de 12 derivaciones
Ecocardiograma con Doppler color (speckle tracking si estuviera disponible)
Prueba evocadora de isquemia (SPECT)
ECG dinámico de 24 Hs. (Holter)
Resonancia Magnética cardíaca con Gadolinio (búsqueda de realce tardío como manifestación de fibrosis miocárdica)
Eco-Doppler de arterias de cuello, femorales e ilíacas y de aorta abdominal.
Resonancia Magnética Convencional de cerebro (secuencias T1-T2-Flair).
Angioresonancia de vasos intracraneales.

4) Infecciones e inmunizaciones: El protocolo de inmunizaciones así como la búsqueda y el manejo de patologías infecciosas en el pre trasplante no debería diferir del resto de los pacientes según los datos disponibles (tablas 3 y 4) [39]. Se recomienda la vacunación contra la Hepatitis B, Neumococo, Haemophilus, Meningococo, Tétanos-Difteria. En los niños es mandatorio continuar con el calendario vacunal establecido.

Tabla 3: Antecedentes de enfermedades infecciosas a considerar en un candidato a trasplante [39]:

- **Orofaringe:** caries dental, sinusitis, faringitis, infecciones por el virus del herpes simple
- **Respiratorias:** neumonía, tuberculosis
- **Cardiovasculares:** enfermedades valvulares, soplo cardíaco
- **Gastrointestinales:** diverticulitis, diarrea, hepatitis (A, B, C), parasitosis intestinales, coledocitis
- **Genitourinarias:** infecciones del tracto urinario, prostatitis, vaginitis, uretritis, enfermedad pélvica inflamatoria y enfermedades de transmisión sexual (herpes genital, verrugas genitales, sífilis, gonorrea, infección por *Chlamydia*)
- **Cutáneas:** infecciones de la piel y de las uñas, varicela y zóster
- **Osteoarticulares:** osteomielitis, presencia de prótesis articulares
- **Enfermedades infecciosas propias de la infancia:** sarampión, rubéola, varicela, etc.
- **Otras:** mononucleosis, otras enfermedades no incluidas en los apartados anteriores

Tabla 4: Antecedentes de exposición de un candidato a trasplante [39].

- **Viajes o estancias:** residencia previa o viaje a áreas geográficas asociadas a micosis o parasitosis endémicas (histoplasmosis, estrongiloidosis, paludismo, etc.)
- **Tuberculosis:** convivencia con enfermos, prueba de Mantoux positiva, enfermedad tratada, anomalías radiográficas compatibles
- **Exposición a patógenos de transmisión parenteral** (especialmente el VIH)
- **Contacto con animales y mascotas:** domésticos o no; exposición a *Brucella*
- **Exposición ocupacional:** agricultura, ganadería, etc.
- **Contacto frecuente con niños:** enfermedades exantemáticas
- **Hábitos dietéticos:** consumo de carne, pescado o vegetales crudos, productos lácteos no higienizados, fuente del agua para la ingesta, etc.
- **Prácticas sexuales de riesgo**
- **Exposición por las aficiones y durante el tiempo de ocio**

5) Hepatopatías: Al igual que el apartado anterior no deberían ser diferentes el rastreo y conductas respecto a hepatopatías tanto infecciosas como tóxicas en los pacientes con EF y el resto de los pacientes, recordando que en los primeros es muy común el uso de estatinas como prevención cardiovascular y de analgésicos para el tratamiento de acroparestesias y crisis dolorosas de Fabry, con mayor probabilidad de alteraciones en el laboratorio hepático en este grupo de pacientes y de interacciones medicamentosas entre analgésicos de metabolismo hepático y fármacos inmunosupresores en el post TR.

6) Neoplasias: No existe evidencia disponible para recomendar un screening y manejo de neoplasias en el período pre TR diferente al resto de los pacientes [65].

7) Nefropatía de base: La EF NO es una contraindicación para el TR y es lógico pensar que no es una patología recurrente tras el trasplante debido a que las células del injerto poseen actividad enzimática normal, y por lo tanto, son capaces de realizar clearance de GL-3 de sus lisosomas, excepto en caso de trasplante con órgano de donante afectado por EF. Informes de biopsias de injertos renales realizadas alrededor de los diez años del TR evidencian depósitos de GL-3 en células endoteliales. Se trataría de una "Pseudo Recurrencia", originada por la migración de células del receptor, cargadas de GL-3, al tejido trasplantado, no habiendo evidencia de deterioro de la función del injerto renal por dicha causa [66].

Cabe destacar el cuidadoso estudio familiar que se debe realizar en la evaluación pre TR del paciente con diagnóstico conocido de EF por dos motivos:

I) En el caso de existir voluntad de algún familiar de ser donante vivo es fundamental recordar la herencia ligada al cromosoma X de la patología para evitar un donante afectado de EF. Reportes de casos informan trasplantes accidentales con órganos provenientes de pacientes afectados de EF, tanto de donantes vivos relacionados [38,67] por ignorar el diagnóstico en el momento de la evaluación pre TR, como de donantes cadavéricos [68], en quienes se desconocía el diagnóstico de EF en el momento de la procuración.

II) La evaluación pre TR puede ser un momento propicio para realizar un familograma completo y diagnosticar nuevos casos de EF desconocidos hasta el momento, siendo estos nuevos casos, y en especial los pacientes más jóvenes, los más beneficiados debido a que el inicio temprano de la TRE hace más probable una mejor evolución.

Por último, se debe recordar que muchos pacientes se encuentran catalogados como "etiología desconocida" de su ERCT y son diagnosticados tardíamente, por ejemplo en screening de pacientes en diálisis, o bien interpretados como otra etiología y posteriormente el diagnóstico definitivo es EF. Por lo cual consideramos que en la evaluación pre TR el profesional responsable debe pensar en la posibilidad de realizar el diagnóstico de EF teniendo en cuenta los antecedentes tanto personales como familiares, incluso en pacientes con otros diagnósticos de su ERCT.

8) Enfermedad gastrointestinal: El objetivo debe ser la detección fundamentalmente de Colelitiasis, Úlcera péptica y Enfermedad Diverticular de colon en la población general. Los pacientes con EF pueden desarrollar enfermedad diverticular, incluso en intestino delgado debido a debilidad de la capa muscular secundaria a neuropatía crónica de los plexos mesentéricos, hecho poco habitual en la población general y que debería ser considerado al momento del estudio del paciente con EF [69-71].

9) Vía urinaria: Algunos reportes indican una mayor prevalencia de quistes parapiélicos en los pacientes con EF respecto a la población general pero esto no implicaría un manejo diferente de estudio de la vía urinaria en los pacientes con EF y otros pacientes candidatos a TR [72].

10) Aspectos Psicosociales: Según lo reportado por algunos autores, en los pacientes con EF habría una mayor prevalencia de trastornos psicosociales [73-75]. Consideramos la evaluación minuciosa de cada caso en particular debido a la importancia que conlleva la presencia de patología psicosocial tanto como contraindicación al TR como en la adherencia a tratamientos en el post TR.

11) Obesidad: Las dificultades médicas y quirúrgicas que implica la obesidad no difiere en el paciente con EF de otros pacientes.

12) Evaluación pre anestesia: Por todo lo antedicho, el paciente con EF debe ser considerado un paciente de alto riesgo quirúrgico y recibir una cuidadosa evaluación pre anestésica, haciendo hincapié en la función cardiovascular y respiratoria. Adicionando a los estudios recomendados para la evaluación cardiovascular la solicitud de espirometría en todos los pacientes. Los protocolos de anestesia para TR durante la cirugía utilizados en otros pacientes son aplicables a los pacientes con EF considerando el monitoreo hemodinámico estricto, incluso con medidas invasivas y la posibilidad de contar con estrategias de manejo de "vía aérea dificultosa" [76].

13) Tratamiento inmunosupresor: De acuerdo a la evidencia creciente de la participación de la inhibición de la molécula M-TOR en la autofagia, proceso fuente de cantidades importantes de esfingolípidos que se encuentra desregulado en los pacientes con EF [77], debería desaconsejarse la utilización de inhibidores M-TOR como régimen de tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.

Conclusión

A pesar de que la EF se encuentra considerada dentro de las "Enfermedades Poco Frecuentes" es conocido que su real prevalencia se encuentra infraestimada debido al subdiagnóstico de la misma. En los pacientes con EF es frecuente el compromiso renal, llegando a la ERCT en un porcentaje importante de los casos. En los mismos, el TR debe ser considerado tempranamente debido a la evidencia de la seguridad de dicho tratamiento y a la mayor supervivencia de estos pacientes comparados con aquellos que permanecen en diálisis.

Los aspectos destacados en la evaluación pre TR en los pacientes con EF son:

- Considerar al paciente de "Alto Riesgo Cardiovascular" y ampliar los estudios para la detección de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

- Evitar interacciones medicamentosas entre analgésicos de metabolismo hepático frecuentemente utilizados para el tratamiento del dolor y los fármacos inmunosupresores en el período post TR.
- La TRE debe ser continuada en el post TR ya que ha demostrado seguridad y eficacia en pacientes trasplantados al disminuir la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares.
- De existir un probable Donante Vivo Relacionado recordar la herencia ligada al X para evitar el trasplante de donante afectado por EF.
- La evaluación pre TR representa una importante instancia para realizar un familiograma de los pacientes con diagnóstico confirmado de EF en búsqueda de nuevos familiares con EF.
- La evaluación pre TR es una oportunidad de realizar nuevos diagnósticos de EF en los pacientes catalogados como "Etiología Desconocida" de su ERCT.
- Realizar una cuidadosa evaluación pre anestésica, solicitando espirometría en todos los pacientes. Durante la cirugía considerar el monitoreo hemodinámico estricto, incluso con medidas invasivas y la posibilidad de contar con estrategias de manejo de "vía aérea dificultosa".

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado

Referencias

- 1 Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of inherited disease*. 8 ed. New York: MacGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
- 2 MacDermot K D, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750-60.
- 3 Politei JM. Actualización en el tratamiento de la enfermedad de Fabry: conceptos fisiopatológicos. *Rev Neurol* 2010; 51: 561-70.
- 4 Germain DP. Fabry Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:30 <http://www.orphandb.com/content/5/1/30>
- 5 Wang RY, Lelis A, Mirocha J et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007; 9: 34-45.
- 6 Berg K. Inactivation of one of the X chromosomes in females is a biological phenomenon of clinical importance. *Acta Med Scand* 1979; 206: 1-3.

- 7 Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med* 2005; 83: 647–654.
- 8 Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options. <http://www.kidney-international.org>. Review. 2008. International Society of Nephrology.
- 9 Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, Jabbour F, Beldjord C, De Mazancourt P, Germain DP. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2015 May 14. doi: 10.1111/cge.12613.
- 10 Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry Disease. Perspectives from 5 Years of FOS. *Oxford PharmaGenesis*; 2006. Chapter 19.
- 11 Mehta A, Clark JTR, Giugliani R, et al; FOS Investigators. Natural course of Fabry diseases: changing pattern of causes of death in FOS—the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009;46:548–552.
- 12 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;11:790–796.
- 13 Gubler MC, Lenoir G, Grünfeld JP, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int*. 1978;13(3):223-235.
- 14 Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2001;24 (2suppl) (Suppl 2):66-70, discussion 65.
- 15 Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int*. 2002;62 (6):1933-1946.
- 16 Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5): 767-776.
- 17 Valbuena C, Carvalho E, Bustorff M, et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Arch*. 2008;453(4):329-338.
- 18 Najafian B, Svarstad E, Bostad L, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int*. 2011; 79(6):663-670.
- 19 Shen JS, Meng XL, Moore DF, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab*. 2008;95:163-8.
- 20 Kaneski CR, Moore DF, Ries M, et al. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology* 2006;67:2045-7.
- 21 Shu L, Park JL, Byun J, et al. Decreased nitric oxide bioavailability in a mouse model of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1975-85.
- 22 Sanchez-Niño MD, Carpio D, Sanz AB, Ruiz-Ortega M, Mezzano S, Ortiz A. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. *Hum Mol Genet*. 2015 Oct 15;24(20):5720-32. doi: 10.1093/hmg/ddv291.
- 23 Shin YJ, Jeon YJ, Jung N, Park JW, Park HY, Jung SC. Substrate-specific gene expression profiles in different kidney cell types are associated with Fabry disease. *Mol Med Rep*. 2015 Oct;12(4):5049-57. doi: 10.3892/mmr.2015.4010.
- 24 Mauer M, Glynn E, Svarstad E, Tøndel C, Gubler M-C, et al. Mosaicism of Podocyte Involvement Is Related to Podocyte Injury in Females with Fabry Disease. (2014) *PLoS ONE* 9(11): e112188. doi:10.1371/journal.pone.0112188.
- 25 Jeon YJ, Jung N, Park J-W, Park H-Y, Jung S-C. Epithelial-Mesenchymal Transition in Kidney Tubular Epithelial Cells Induced by Globotriaosylsphingosine and Globotriaosylceramide (2015). *PLoS ONE* 10(8): e0136442. doi:10.1371/journal.pone.0136442.
- 26 Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122-138.
- 27 Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 (Suppl 2):S134-S138.
- 28 Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, et al. all members of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2168-2177.
- 29 Becherucci, F; Romagnani, P. When Footholds Come First: Early Signs of Podocyte Injury in Fabry Nephropathy Without Proteinuria. *Nephron* 2015;129:3–5. DOI: 10.1159/000369307.
- 30 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;24:2102-111.
- 31 Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM, Breunig F, Oliveira JP, Ruggenti P, Sunder-Plassmann G. Dialysis and Transplantation in Fabry Disease: Indications for Enzyme Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 379–385, 2010.
- 32 Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, Serra AL, Maró L, Mignani R, Cianciaruso B, Vujkovic B, Lemay R, Beitner-Johnson D, Waldek S, and Warnock DG. Prognostic Indicators of Renal Disease Progression in Adults with Fabry Disease: Natural History

- Data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2220–2228, 2010. doi: 10.2215/CJN.04340510.
- 33 Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation*. 2009;87(2):280–285.
- 34 Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation*. 2000;69(11):2337–2339.
- 35 Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(Suppl 7):4–20.
- 36 Nissenson AR, Port FK. Outcome of end-stage renal disease in patients with rare causes of renal failure. *Inherited and metabolic disorders*. *Q J Med*. 1989;73(271):1055–1062.
- 37 Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353–358.
- 38 Cybulla et al: Kidney transplantation and enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *JNEPHROL* 2013; 26(4): 645- 651. DOI: 10.5301/jn.5000214.
- 39 Rufino Hernandez JM, Hernandez Marrero D. Evaluación del receptor de trasplante renal. *Nefrología Digital*. Cap. 41. Sociedad Española de Nefrología.
- 40 Arias M, Campistol J, Morales JM. Manual de TRASPLANTE RENAL 2ª edición, © Copyright 2011: Pfizer, S.L.U. ISBN: 978-84-938545-7-7.
- 41 Bertram L, et al. The Evaluation of Renal Transplant Candidates: Clinical Practice Guidelines for The American Society of Transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1 (Suppl 2): 3–95.
- 42 Bertram L, Kasiske, Martin Zeier, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of kidney Transplant Recipients, 2009. <http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20Txp%20GL%20publ%20>.
- 43 Francisco Maduell et al. Guías SEN de Centros de Hemodiálisis. *Nefrología* 2006; 26, Suplemento 8. http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=revistas&d_op=ViewNum&idpublication=1&idedition=270
- 44 GESITRA. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. Grupo de Estudio de Infecciones en pacientes Trasplantados (GESITRA) perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2ª Edición. *Rev. Esp. de Trasplantes* 2004; 12 (4): 259–276.
- 45 Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, Zeman J, Ledvinova J, Poupetova H, Elleder M, Aschermann M. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139:1101–1108.
- 46 Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, Gal A, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease in heterozygous females. *J Am CollCardiol* 2002;40: 1668–1674.
- 47 Kampmann C. et al. Cardiac Involvement in Anderson–Fabry Disease. *Am Soc Nephrol* 13: S147–S149, 2002.
- 48 Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 29 (2015) 195e204.
- 49 Strotmann J, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Wanner C, Ertl G. Fabry of the heart. Why should cardiologists care? *Z Kardiol* 2005;94:557–63.
- 50 Strotmann J, Breunig F, Wanner C, Weidemann F. Progression of Fabry cardiomyopathy. *Clin Ther* 2007;29 (Suppl A):S13–4.
- 51 Blieden LC, Sharp HL, Hofschire PJ, Moller JH. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation* 1976;54:818–825.
- 52 Wiedemann F, et al. Heart Valve Involvement in Fabry Cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2008 Dec 23.
- 53 Linhart A, Palecek T, Bultas J: Endothelin-1 is associated with advanced clinical symptoms and end-organ involvement in patients with Fabry's disease. *Eur Heart J* 21: 492, 2001.
- 54 Barbey F, Brakch N, Linhart A, Rosenblatt-Velin N, Jeanrenaud X, Qanadli S, Steinmann B, Burnier M, Palecek T, Bultas J, Hayoz D. Cardiac and Vascular Hypertrophy in Fabry Disease. Evidence for a New Mechanism Independent of Blood Pressure and Glycosphingolipid Deposition. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. 2006;26.
- 55 Paul J, Dasgupta S, Ghosh MK. Carotid artery intima media thickness as a surrogate marker of atherosclerosis in patient with chronic renal failure on hemodialysis. *N Am J Med Sci* 2012. Feb;4(2):77–80.
- 56 Kallioikoski RJ, Kallioikoski KK, Penttinen M, Kantola I, Leino A, Viikari JS, et al. Structural and functional changes in peripheral vasculature of Fabry patients. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 660–6.
- 57 Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, Lidove O, Grunfeld JP, Germain DP. Arterial remodelling in Fabry disease. *Acta Paediatr. Suppl*. 2002; 91: 62–6.
- 58 Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, Lidove O, Grunfeld JP, Germain DP. Non-invasive evaluation of arterial involvement in patients affected with Fabry disease. *J Med Genet* 2001; 38: 629–31.
- 59 Moore DF, Altarescu G, Pursley R, Campia U, Panza JA, Dimitriadis E, et al. Arterial wall properties and Womersley flow in Fabry disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2002; 2:1.
- 60 Barbey F, Brakch N, Linhart A, Jeanrenaud X, Palecek T, Bultas J, et al. Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 63–8.

- 61 Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, Mangieri E, Critelli G, Gaudio C. Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 161-9.
- 62 Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(447):24-27.
- 63 Fellgiebel A, Muller MJ, Mazanek M, Baron K, Beck M, Stoeter P. White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology.* 2005;65(4):600-602.
- 64 Politei JM, Schenone AB, Burlina A, Blanco M, Lescano S, Szlago M, Cabrera G. Vertebrobasilar Dolichoectasia in Fabry Disease: The Earliest Marker of Neurovascular Involvement? *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening.* 2014.
- 65 Jauretche S, Linchenco AM, Sgrosso JL, Vazquez MC. Cáncer y Trasplante Renal. *Manual de Trasplante Renal. Principios y Práctica. Sección XI. Cap. 10.* ISBN: 978-987-28993-0-1. 2013.
- 66 McMahon J, Tubbs DO, Gephardt G, Steinmuller D: Pseudoreoccurrence of Fabry's disease in renal allograft [Abstract]. *Lab Invest* 54: 42A, 1986.
- 67 Taneda S, Honda K, Nakajima I, Huchinoune S, Oda H, Renal Transplantation Between Siblings With Unrecognized Fabry Disease. *Transplantation Proceedings.* Volume 45, Issue 1, Pages 115–118
- 68 Basic-Jukic, N., Coric, M., Kes, P., Bubic-Filipi, L. J., Pasini, J. and Mokos, I. (2007), Anderson-Fabry Disease in Kidneys from Deceased Donor. *American Journal of Transplantation*, 7: 2829–2833. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02003.x.
- 69 Politei J, Thurberg BL, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, Schenone AB. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet.* 2015 Sep 3. doi: 10.1111/cge.12673.
- 70 Jack CI, Morris AI, Nasmyth DG, Carroll N. Colonic involvement in Fabry's disease. *Postgrad Med J.* 1991 Jun;67(788):584-5. PMID: 1924035.
- 71 Friedman LS, Kirkham SE, Thistlethwaite JR, Platika D, Kolodny EH, Schuffler MD. Jejunal diverticulosis with perforation as a complication of Fabry's disease. *Gastroenterology.* 1984 Mar;86(3):558-63.
- 72 Politei, JM; Pereyra, D; Perez-Ballester, G; Amartino, H; Valdez, R; Cabrera, G." Ecografía renal en 25 pacientes con enfermedad de Fabry: incidencia de patología quística renal / Renal echography in 25 Fabry disease patients: cystic renal pathology incidence". *Rev. nefrol. diálisis transpl;* 28(1): 13-16, abr. 2008.
- 73 Wadley VG, McClure LA, Warnock DG, Lassen-Greene CL, Hopkin RJ, Laney DA, Clarke VM, Kurella Tamura M, Howard G, Sims K. Cognitive function in adults aging with Fabry disease: a case-control feasibility study using telephone-based assessments. *JIMD Rep.* 2015;18:41-50. doi: 10.1007/8904_2014_346.
- 74 Sigmundsdottir L, Tchan MC, Knopman AA, Menzies GC, Batchelor J, Sillence DO. Cognitive and psychological functioning in Fabry disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014 Nov;29(7):642-50. doi: 10.1093/arclin/acu047
- 75 Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L, Werring DJ, Lachmann RH. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Mar;37(2):177-87. doi: 10.1007/s10545-013-9643-x. Epub 2013 Aug 16.
- 76 Sorbello M, Veroux M, Cutuli M, Morello G, Paratore A, TindaroSidoti M, Maugeri JG, Gagliano M, Giuffrida G, Corona D, Veroux P. Anaesthesiologic protocol for kidney transplantation in two patients with Fabry Disease: a case series. *Cases Journal* 2008, 1:321 doi:10.1186/1757-1626-1-321.
- 77 Liebau, MC; Braun, F; Höpker, K; Weitbrecht, C; Bartels, V; Müller, RU; Brodesser, S; Saleem, MA; Benzing, T; Schermer, B; Cybulla, M; Kurschat, CE. Dysregulated autophagy contributes to podocyte damage in Fabry's disease. *PLoS One.* 2013 May 17;8(5):e63506. doi: 10.1371/journal.pone.0063506.