



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



EDITORIAL

La Enfermedad de Fabry en pacientes en hemodiálisis: valoración del tratamiento enzimático sustitutivo

Patients with Fabry disease on hemodialysis: evaluation of enzyme replacement therapy

Julio Herrera* y Pedro Vidau

Servicio de Nefrología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 23 de noviembre de 2011; aceptado el 29 de noviembre de 2011
Disponible en Internet el 4 de febrero de 2012

La ausencia total o parcial de la enzima lisosómica alfa-galactosidasa A, base de la enfermedad de Fabry (EF), conduce al acúmulo patológico de globotriaosilceramida o Gb3 a nivel celular, con preferencia en las células endoteliales, pudiendo provocar fallo multiorgánico y muerte prematura, más frecuentemente y con décadas de antelación en los varones.

Las causas de mortalidad más frecuentes son cardíacas, cerebro-vasculares o por enfermedad renal crónica (ERC).

La EF es muy rica en manifestaciones clínicas pero no existen signos o síntomas patognomónicos de la enfermedad. La presencia de acroparestesias, intolerancia al calor y al ejercicio físico, disminución o ausencia de sudoración, angioqueratomas y córnea *verticilata* son manifestaciones orientativas de la enfermedad. Más adelante la presencia de insuficiencia renal no filiada, una hipertrofia ventricular izquierda de origen no aclarado, o un episodio de ictus en paciente joven sin causa aparente, pueden hacernos pensar en esta entidad. Dada la inespecificidad y amplitud de su clínica, la mayoría de las veces existe un retraso en su diagnóstico, superior a los diez años desde el inicio de la sintomatología tanto en varones como en mujeres. Las mujeres, conocidas portadoras de la EF, pueden padecer la enfermedad al igual que los varones, si bien en la mayoría de los casos cursa con menor intensidad y agresividad^{1,2}.

La EF es una enfermedad rara o de baja incidencia que se observa en todos los grupos étnicos. Su prevalencia se estima entre 1/40.000 hombres y 1/117.000 nacidos vivos si bien la prevalencia e incidencias están infraestimadas debido a su variada e inespecífica sintomatología, diagnóstico erróneo y la tardía de su verdadero diagnóstico³.

Las manifestaciones clínicas más importantes están relacionadas con el sistema nervioso periférico, aparato digestivo, corazón, riñón y piel. La disfunción renal es la complicación más importante en los varones con EF. Las manifestaciones renales más frecuentes consisten en micro-hematuria, hematuria, microalbuminuria y proteinuria. Esta última está presente en el 85% de los varones afectados, siendo de rango nefrótico en el 18% de los casos y desarrollando en el 6% un completo Síndrome Nefrótico.

Pueden presentar diferentes grados de insuficiencia renal, hipertensión (25-30% de los pacientes), hipostenuria, y Síndrome de Fanconi en los casos de afectación importante del túbulo contorneado proximal.

Alguno o algunos de estos síntomas o signos se hayan presentes en más del 51% de los pacientes menores de 35 años y en todos los varones mayores de 55 años, terminando antes de los 60 años en un programa de diálisis/trasplante. Aproximadamente el 3% de las mujeres desarrollarán una insuficiencia renal terminal. En el 20-25% de los niños y el 15-20% de las niñas menores de 10 años encontramos ya algún tipo de manifestación renal^{2,4}.

La microalbuminuria-proteinuria, rara vez acompañada de hematuria, es la manifestación inicial de la enfermedad, puede iniciarse ya en la infancia y detectarse en exámenes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jherrera@telecable.es (J. Herrera).

médicos de rutina. En los hombres, y a partir de la segunda década, comienza a manifestarse la insuficiencia renal que irá progresando en el tiempo. Desde el diagnóstico de insuficiencia renal y la entrada en diálisis, suelen transcurrir cuatro años. Por lo general la pérdida anual de función renal estimada se encuentra alrededor de 8-12 ml/min/1,73 m².^{1,4}

El daño renal se origina por el depósito difuso de Gb3 en los glomérulos, túbulos y vasos renales. La microscopia óptica muestra la presencia de células espumosas en el glomérulo con hinchazón y vacualización de los podocitos y en los túbulos distales. Mediante azul de toluidina se pueden observar acúmulos de Gb3 en las células endoteliales y en el mesangio. La inmunofluorescencia es negativa detectándose en algunos casos trazos de IgM y C3. La microscopia electrónica muestra los podocitos y las células mesangiales rellenas de depósitos electrodensos ordenados en láminas de aspecto mielínico o cuerpos de cebra, o de aspecto redondeado como en capas de cebolla⁵.

La patogénesis y la progresión de la afectación renal no están suficientemente aclaradas. Los depósitos de Gb3 promueven cambios patológicos y funcionales en el riñón que correlacionan inversamente con la actividad residual de alfa-galactosidasa A leucocitaria. A mayor depósito de Gb3, menor grado de función renal en pacientes con actividad indetectable de alfa-galactosidasa A leucocitaria⁴ Pero no solo los depósitos de Gb3 son responsables de las manifestaciones de la EF y su progresión. En un grupo de 57 mujeres sintomáticas con EF, solo en una de ellas se encontraron depósitos de Gb3 en las células endoteliales y el 10-50% del resto presentaban mínima acumulación en otras células. No obstante existía en el 90% de ellas afectación cardiaca, renal o cerebrovascular debidamente documentada⁶. La proteinuria superior a 1 g/día, la hiperfiltración, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la presencia de fibrosis intersticial, entre otros, favorecerían la progresión renal de la enfermedad. Un estrecho control de la presión arterial, la reducción de la proteinuria y el bloqueo del SRAA son fundamentales en el control de la progresión de la nefropatía.

La acumulación de Gb3, la elevación de mieloperoxidasas circulantes, el incremento del estrés oxidativo, la acción del metabolito Globotriaosylsfiningosina (lyso-Gb3), favorecerían la secreción de sustancias bioactivas mediadoras en la respuesta inflamatoria tales como TGF- β 1 y NF- κ B. Se desconoce aún el posible papel de los receptores de vitamina D en la aparición de fibrosis. El resultado sería la esclerosis glomerular por un lado, y la atrofia y fibrosis túbulo-intersticial por otro, favorecida esta última por la acción «tóxica» ejercida sobre el intersticio renal por la reabsorción tubular de las proteínas⁷.

No existen muchos datos sobre los pacientes con Fabry en diálisis. Las primeras estimaciones sobre la presencia de pacientes Fabry en diálisis fueron hechas a finales del siglo pasado y mostraban una prevalencia de 42 casos/250.000 (0,0167% del total) en el registro americano (USRDS), comenzando diálisis 10-20 pacientes nuevos por año y 83 casos/440.000 (0,0188% del total) en Europa (EDTA-ARA), comenzando diálisis 4-14 pacientes nuevos por año y una edad media de entrada en diálisis de 35 y 44 años respectivamente. Un 12% eran mujeres en ambos casos. Muchos de los pacientes en diálisis carecían de biopsia renal por lo

que posiblemente habría una infraestimación de la enfermedad. La supervivencia a los 3 años de los pacientes Fabry en USA era de 63% (60% en Europa) frente a 74% del resto de pacientes (63% en Europa) y el 53% de los pacientes diabéticos. A los 5 años la supervivencia era del 41% frente al 68% de otras nefropatías primarias. Las complicaciones cardiovasculares (48%) y la caquexia (17%) eran las principales causas de muerte. La edad media de entrada en diálisis es actualmente 10 años más tardía, debido posiblemente a la instauración del Tratamiento Enzimático Sustitutivo (TES)^{8,9}. El TES se autorizó en Europa en 2001. Se comercializan dos preparados producidos mediante ingeniería genética en una línea celular humana (agalsidasa Alfa. Replagal®. Shire HGT) o en células de ovario de hámster chino (agalsidasa Beta. Fabrazyme®. Genzyme). A las dosis autorizadas en ficha técnica, ambos parecen similarmente eficaces¹⁰.

El estudio de casos-índice en diferentes países y el análisis de registros de pacientes como Fabry Outcome Survey (FOS) y Fabry Registry, han mostrado que la prevalencia de pacientes con Nefropatía de Fabry grado 4/5 era mayor que la conocida hasta ahora siendo la presencia de pacientes Fabry en las unidades de diálisis entre 0,11 y 1,17%, de los cuales alrededor de un 15% son mujeres^{11,12}. En un estudio piloto efectuado en España en 18 centros de diálisis en más de 900 pacientes, se encontró una prevalencia del 0,7%. La mayoría se encontraban dentro del 20-30% de pacientes sin diagnosticar la causa de su insuficiencia renal^{13,14}. Los datos generales de FOS recogen, a diciembre del 2010, 1.933 pacientes con EF (1.050 mujeres, 883 varones) de los cuales 119 (6,2%) han precisado diálisis. Del total de mujeres, 7 (0,7%) han necesitado diálisis (6 hemodiálisis y 1 diálisis peritoneal). Del total de varones, 112 (12,75%) han precisado diálisis (77 hemodiálisis, 21 diálisis peritoneal; 29 métrico no especificado). Un iniciado de 1.130 pacientes, (465 mujeres, 665 varones) han iniciado TES en algún momento de su evolución. En TES y diálisis hay 88 pacientes (7,8%): 5 mujeres en hemodiálisis y 83 varones en diálisis (57 en hemodiálisis, 19 en diálisis peritoneal y 7 en sistema no especificado). De los 803 pacientes sin TES, 31 (3,9%) estaban en diálisis (29 varones y 2 mujeres). Muchos de estos pacientes en diálisis no presentan síntomas o signos característicos de la enfermedad, ausencia de historia familiar conocida o biopsia renal como parte del estudio de su Insuficiencia Renal, con lo que se dificulta enormemente el diagnóstico. Los pacientes Fabry en diálisis tienen un elevado riesgo cardiovascular resultado de la suma de los conocidos de la propia Enfermedad Renal Crónica (ERC) y los específicos de la EF. La presencia de comorbilidades es muy elevada: hipertensión 79%, insuficiencia cardiaca/arritmia 33%, ictus 24%, cardiopatía isquémica 24%, enfermedad isquémica periférica 10%, otra patología cardiovascular 74%^{9,15}. El inicio del TES en pacientes con EF y nefropatía nos ha demostrado que en aquellos con eGFR normal (≥ 90 ml/min/1,73m²) se consigue una estabilización del eGFR y en aquellos con eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m², una disminución de la pendiente de caída del filtrado glomerular. El efecto del TES sobre la proteinuria es controvertido. Parece que bloquea la acción de ambas terapias específicas, bloqueo del SRAA y TES, han permitido disminuir la proteinuria por debajo de 500 mg/día, consiguiéndose en muchos casos un beneficio adicional¹⁶⁻¹⁸.

El objetivo del TSE en pacientes con EF en diálisis sería mejorar la sintomatología clínica específica (dolor neuropático, fiebre, sudoración, fatiga...), mejorar la calidad de vida y reducir las consecuencias derivadas de la enfermedad sobre otros órganos. El tratamiento puede proporcionarse durante la misma sesión de diálisis pues su actividad no se ve influenciada por la misma^{19,20}. Dos estudios han proporcionado evidencias en las que el TES en pacientes en diálisis puede modificar la evolución de la cardiomiopatía de la EF. Después de dos años de seguimiento con TES pudieron observar una disminución del índice de masa ventricular izquierda respecto a los controles basales y una importante mejoría clínica de los síntomas propios de la enfermedad registrados en los pacientes (dolor neuropático, intolerancia al calor, disminución o desaparición de molestias y dolores digestivos, astenia) resultando todo ello en un menor consumo de analgésicos y un incremento de la calidad de vida^{21,22}.

El tratamiento precoz es de vital importancia. La existencia de fibrosis en los órganos afectos haría más difícil la mejoría clínica, aún a pesar del aclaramiento de Gb3 celular con el TES. La sustancial mejoría de la cardiomiopatía de la EF ha sido sustentada en numerosos ensayos^{19,23-25}, consiguiendo un entretimiento en su evolución en unos casos y en la gran mayoría una reducción parcial de la misma, pero no su desaparición.

Los datos existentes, avalan el TES en los pacientes en diálisis en ambos sexos, con el objetivo principal de conseguir una mejoría la sintomatología clínica propia de la EF, una mejoría de la calidad de vida y una reducción de las consecuencias sobre otros órganos y sistemas afectados. Es necesaria una completa valoración de cada caso. La decisión de tratar ha de ser individual y basarse en la situación actual de cada paciente. Es recomendable comenzar el TES lo antes posible, y preparar al paciente para su inclusión en lista de espera de trasplante. Sería sin duda la mejor solución, si bien el TES se ha de continuar permanentemente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry outcome survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:236-42.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001;38:769-75.
- Gaspar P, Herrera J, Cerezo S, Delgado R, Fernandez-Andrade C, Forascepi R, et al. Prevalence of Fabry disease in male and female hemodialysis patients. *BMC Medical Genetics*. 2010;11:19-26.
- Branton MH, Schiffmann R, Sabuis SG, Murray GJ, Iltiarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alfa-galactosidasa A activating and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:122-38.
- Sessa A, Tosoni A, Nebuloni M, Palloh F, Giordano F, Battini G, et al. Renal ultrastructural finding in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol*. 2002;15:109-12.
- Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolip storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:261-79.
- Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ramos AM, Moreno JA, Santamaria B, Ruiz-Ortega M, et al. NF-κB in renal inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1254-62.
- Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, et al. Report on management on renale failure in Europa, XXVI 1985. Rare disease in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 suppl 7:4-20.
- Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int*. 2002;61:249-55.
- Germain D. Fabry disease. *Orphanet J Rare Diseases*. 2010;5:30-6.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a renal variant phenotype. *Kidney Int*. 2003;64:801-7.
- Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, Poupetova H, Dobrovolny R, Rysava R, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:179-86.
- Herrera J. Enfermedad de Fabry en pacientes en hemodiálisis. *Med Clin (Barc) Monogr*. 2010;11:33-4.
- Arrieta J, Gutierrez G, Moreno I, Sierra T, Estebanez C, Gonzalez R, et al. Informe de la situación de diálisis y trasplante en España. 2005. *Nefrología*. 2008;28:151-8.
- Sessa A, Moroni M, Batín G, Righetti M, Mignani R. Chronic renal failure, dialysis and renal transplantation in Anderson-Fabry disease. *Semi Nephrol*. 2004;24:532-6.
- Pagan B, Lopez M, Gomez JF, Poyatos C, Barbado JF. Efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina en la proteinuria asociada a la enfermedad de Fabry. *Rev Clin Esp*. 2007;207:125-8.
- Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. International Fabry Outcome Survey Investigators. Agalsidasa Alfa slow the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol*. 2009;29:353-61.
- Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2609-17.
- Warnock D, Daina E, Remuzzi G, West M. Enzyme replacement therapy and Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:371-8.
- Pastores GM, Boyd e Craudall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidasa alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1920-5.
- Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbateruso C, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: Effects on quality life and organ involvement. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:120-7.
- Mignani R, Giudicissi A, Gotti E, Lozupone VA, Marchini F, Cossu M, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: A nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1628-35.
- Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, Jaar BC, Fink NE, Plantinga LC, et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics and outcome in patients initiating dialysis: The choices for healthy outcome in caring for ESRD (CHOICE) study. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:468-77.

24. Hughes DA, Elliot PM, Shah J, Zuckermann J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94:153-8.
25. Weidemann F, Niemann M, Breuning F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Longterm effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119:524-9.