

Guía clínica: consenso para Chile en enfermedad de Fabry

Clinical guidelines: Chilean consensus in Fabry disease

Carmen Varas M.¹, Griselda Gómez², Miguel Morales T.³, Fernando Molt C.⁹, Juan Francisco Cabello A.⁴, Alex Alcántara P.⁵, Patricio Downey C.⁶, Carlos Barría M.⁷, Mariela Álvarez C.⁸, Claudio Villarroel Sch.⁹, Juan Carlos Ponce M.¹⁰, Fanny Cortés M.¹¹, Sandra Moraga U.³ y Pilar Peredo O.⁴

Fabry's disease is an X-linked recessive inborn error of metabolism of glycosphingolipids, caused by the deficiency of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase. It is a rare disease with an estimated incidence rate of approximately 1:80.000 to 1:117,000 births in the general population. Recently, the growing knowledge about this disease has permitted the development of enzyme replacement therapy, which has modified the prognosis and quality of life of these patients. In Chile, the real incidence is unknown, but the increase in the number of patients diagnosed during the last five years, mainly in the north of the country. This guide was prepared with the intention of establishing a consensus for the diagnosis, treatment and monitoring of the patients with Fabry disease based on the present available scientific evidence.

Key words: Fabry disease, alpha-galactosidase A, X-linked recessive inheritance, enzyme replacement therapy.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (3): 191-201

Recibido: 13/05/2012

Aprobado: 21/08/2012

Conflicto de intereses: La Dra. Carmen Varas, Dra. Griselda Gómez, Dr. Miguel Morales y Dr. Francisco Cabello participan en el Registro Nacional de Enfermedad de Fabry, iniciativa científica independiente, financiada por Laboratorio Genzyme. Otros autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

¹ Unidad de Dermatología y ETS de Hospital San Pablo, Coquimbo, Chile.

² Unidad de Cardiología de Hospital San Pablo, Coquimbo, Chile.

³ Unidad de Nefrología de Hospital San Pablo, Coquimbo, Chile.

⁴ Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas de Instituto de Nutrición y tecnología de Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁵ Cardiólogo Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río y Hospital Militar, Santiago, Chile.

⁶ Nefrólogo, Departamento de Nefrología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁷ Departamento de anatomopatología, Hospital San Juan de Dios, La Serena, Chile.

⁸ Oftalmóloga. Centro CEMCO, Coquimbo, Chile.

⁹ Servicio Neurología y Neurocirugía de Hospital San Pablo de Coquimbo. Chile.

¹⁰ Cardiólogo, Clínica Dávila, Santiago, Chile.

¹¹ Centro de Genética de Clínica Las Condes. Santiago. Chile.

Enfermedad de Fabry: conceptos preliminares

Generalidades

La enzima α -gal A es responsable de la hidrólisis de los residuos alfa-galactosil terminales de glucolípidos y glucoproteínas. Esta deficiencia ocasiona la acumulación progresiva de GB-3 en los lisosomas del glomérulo renal, las células epiteliales tubulares, las células miocárdicas, el sistema nervioso autonómico y las células de la córnea, así como del endotelio, peritelio y músculo liso de las paredes vasculares^{1,3-5}.

Anteriormente las mujeres eran consideradas portadoras asintomáticas, pero dicho concepto ha sido abandonado en virtud de estudios que confirman la presencia de compromiso multiorgánico^{1,4}.

Las primeras manifestaciones clínicas se inician en la niñez con crisis de dolor intenso en manos y pies, hipohidrosis, fiebre intermitente y aparición de lesiones cutáneas características, denominadas angioqueratomas. La enfermedad progresa en el tiempo, apareciendo compromiso miocárdico, cerebrovascular e insuficiencia renal, que resulta en la muerte prematura de estos pacientes^{1,4}.

El diagnóstico definitivo se basa en la demostración de la deficiencia severa de la actividad enzimática.

Diagnósticos diferenciales

Esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, lupus eritematoso, dolores de crecimiento, fiebre reumática, enfermedad celíaca, intestino irritable, intolerancia a la lactosa, porfiria, espondilitis anquilosante, enfermedad de Raynaud, fibromialgia, nefrosclerosis hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica familiar y/o idiopática, vasculitis cerebral, trastornos psiquiátricos e insuficiencia renal de etiología desconocida.

Manifestaciones clínicas, estudios complementarios y seguimiento por especialidad

A continuación se lleva a cabo un análisis del cuadro clínico y evaluación del paciente por especialidad.

Compromiso neurológico

La neuropatía dolorosa (sensitiva) es una manifestación temprana de la enfermedad, ya que suele aparecer alrededor de los 11 años de edad, en promedio, e incluso antes, mientras que los trastornos cerebrovasculares ocurren, de manera típica, a partir de la tercera o cuarta décadas de la vida y la edad promedio de aparición de los primeros síntomas de este tipo es de 34 años en los hombres y de 40 años, entre las mujeres^{2,5,6,9-11}.

Manifestaciones clínicas

- *Dolor neuropático*: referidos como dolores urentes e intensos en las palmas de las manos y las plantas de los pies, que se extienden de distal a proximal, y son denominados acroparestesias; éstas ocurren en relación con cuadros febriles, ejercicio, estrés emocional o cambios en la temperatura o humedad ambiental. Asociado a las acroparestesias, se presenta un cuadro de dolor lancinante episódico y de duración variable, denominado crisis de Fabry, cuya prevalencia estimada entre los varones de 5 a 15 años, con el fenotipo clásico, es de 90%^{5,6}.
- *Disautonomía*: es el resultado de la acumulación de GB-3 en los núcleos autonómicos (supraóptico, paraventricular, vagal), la circunvolución parahipocámpal y las células ganglionares de los plexos mientéricos⁵:
 - Gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal cólico recurrente, náuseas, saciedad temprana, vómitos, constipación).
 - Hipo o anhidrosis (falta de sudoración).
 - Hipertermia (sin causa aparente).
 - Intolerancia al frío, al calor y al ejercicio.
- *Alteraciones auditivas y vestibulares*: hipoacusia sensorio neural, sordera súbita, tinnitus y vértigo.
- *Compromiso del sistema nervioso central*:
 - Ataque cerebrovascular: infarto, hemorragia, crisis isquémicas transitorias. Clínicamente se manifiestan como déficit motor y/o sensitivo, ataxia, vértigo o alteración de los nervios craneales.

- Manifestaciones cerebrovasculares asintomáticas como hallazgo en la resonancia magnética cerebral.
- Alteraciones psiquiátricas: las más frecuentes son depresión y trastornos neuropsicológicos. Los estudios publicados muestran que los pacientes con enfermedad de Fabry presentan una mayor frecuencia de depresión crónica y alteraciones cognitivas que los controles sanos⁷.

Exámenes complementarios

- Estudios electrofisiológicos:
 - Electromiografía y Velocidad de Conducción Nerviosa (usualmente normal, no evalúa fibras finas).
 - QST (Quantitative Sensory Testing): Estudio sensitivo cuantitativo.
 - SSR (Sympathetic Skin Response) o Respuesta Simpática de la Piel.
 - QSART (Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test).
- Imágenes:
 - Resonancia magnética encefálica
 - Angioresonancia de vasos intracraneales (en pacientes seleccionados).
 - Eco Doppler Transcraneano: para evaluación de vasoreactividad.
- Estudio neuropsicológico:
 - Cuestionario de depresión (ej: Beck).
 - Inventario neuropsiquiátrico (ej: Cummings).
- Evaluación de VIII nervio craneano:
 - Audiometría.
 - Pruebas de función vestibular.
 - Impedanciometría.

Seguimiento

Una vez establecido el diagnóstico, debe evaluarse el compromiso neurológico con especial atención al dolor neuropático y las manifestaciones disautonómicas gastrointestinales, para documentar la progresión de la enfermedad⁶.

Tratamiento sintomático

Ante la ausencia de un tratamiento específico para las manifestaciones neurológicas de la en-

fermedad de Fabry, el manejo de las mismas está basado en medidas de control sintomático y de soporte, que incluyen⁶:

- Dolor neuropático: carbamazepina, fenitoína, gabapentina, opiáceos. Existen ensayos con oxcarbazepina y topiramato.
- Ataque cerebrovascular: antiagregantes plaquetarios, atorvastatina.
- Alteraciones psiquiátricas: manejo de la depresión y estimulación cognitiva.
- Disautonomías: metoclopramida para trastornos gastrointestinales.
- Sordera: audífonos y seguimiento otorrinolaringológico.

Compromiso cardíaco

Manifestaciones clínicas

La acumulación de GB-3 en el corazón lleva a un incremento del grosor de la pared ventricular, prolapso de la válvula mitral, disfunción diastólica, defectos en la conducción aurículo-ventricular (bloques), trastornos del ritmo cardíaco, en especial taquiarritmias, y anomalías electrocardiográficas (en el segmento ST y la onda T), mientras que en la variedad cardíaca de la enfermedad, la principal manifestación es la cardiomiopatía hipertrófica. Los síntomas y signos, tanto clínicos como ecocardiográficos comprenden^{6,12}:

- *Síntomas*: Palpitaciones, disnea, mareos, angina de pecho, síncope, fatiga.
- *Signos clínicos*:
 - Disfunción autonómica: bradicardia sinusal, hipotensión y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
 - Trastornos de la conducción: en un inicio PR corto, con o sin onda delta y, posteriormente, bloqueo de rama, bloqueo A-V de distinto grado.
 - Arritmias supraventriculares (taquicardia paroxística supraventricular) y ventriculares.
 - Hipertensión arterial sistémica.
 - Infarto agudo del miocardio.

- *Signos ecocardiográficos:*
 - Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) tipo concéntrica.
 - Engrosamiento valvular, con insuficiencia mitral.
 - Elementos de disfunción diastólica en el anillo mitral, registrados con el Doppler pulsado y el Doppler tisular.
 - Ocasionalmente, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Exámenes complementarios

Frente a la sospecha clínica, en espera de la confirmación diagnóstica debe realizarse una ECV (Evaluación cardiovascular) periódica^{6,7,12}.

Seguimiento

Puesto que el compromiso cardíaco no sólo es inevitable, sino que usualmente progresa de manera silenciosa, es imprescindible la identificación basal del grado de deterioro presente o la ausencia del mismo, así como el seguimiento cuidadoso de los pacientes^{6,7,12}.

Tratamiento cardiológico

- De preferencia, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para el manejo de la hipertensión arterial, con el fin de brindar cardio-renoprotección.
- Antiarrítmicos, según el diagnóstico específico.
- Uso de marcapaso y/o cardiodefibrilador implantable, según las recomendaciones internacionales vigentes.
- Manejo de la cardiopatía isquémica.

Compromiso renal

Las manifestaciones iniciales son subclínicas e incluyen isostenuria, microalbuminuria y, ocasionalmente, signos de disfunción del túbulo proximal, con aminoaciduria, glucosuria y acidosis tubular renal proximal. A medida que la enfermedad evoluciona aparece insuficiencia renal progresiva, hasta alcanzar la etapa terminal entre los 30 y 50 años de edad, en el caso de los varones, aunque no es excepcional que ocurra antes^{1,7,14}.

Los signos más específicos de la enfermedad se hallan en la microscopía electrónica y consisten en: fusión pedicular y depósito de GL-3 en las células epiteliales glomerulares, podocitarias, tubulares, endoteliales y mesangiales.

Manifestaciones clínicas

Ante el daño estructural instalado, se presentan edemas, orinas espumosas, hipertensión arterial y síndrome urémico. La evaluación inicial debe incluir: examen de orina completa, microalbuminuria y proteinuria de 24 h o relación proteinuria/creatininuria en muestra aislada, nitrógeno ureico, depuración de creatinina de 24 h o, en su defecto, cálculo de velocidad de filtración glomerular, de acuerdo a la fórmula correspondiente MDRD y ecotomografía renal convencional^{1,2,13,14}.

La biopsia renal en pacientes con diagnóstico de Fabry confirmado no es una indicación absoluta; debe plantearse cuando exista duda de otra patología nefrológica asociada. De acuerdo a las evaluaciones obtenidas es útil clasificar al paciente en una de las cinco etapas de enfermedad renal crónica².

Seguimiento

Se sugiere realizar la evaluación clínica y la determinación de parámetros de laboratorio, según la etapa de enfermedad renal crónica en que se halle el paciente; a modo de sugerencia: etapas 1 y 2 cada 6 meses; etapa 3 cada 3 meses; etapas 4 y 5 cada mes^{2,6,7}.

Tratamiento

Terapia inespecífica

La primera medida es el control de la presión arterial, ya que estos pacientes, con frecuencia, tienen hipertensión arterial asociada^{2,6,14}.

Los IECA, o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI), son preferibles porque tienen ventajas asociadas, derivadas de su acción renal y cardioprotectora^{2,6}.

En la etapa terminal de la falla renal es preciso recurrir a procedimientos de sustitución renal como hemodiálisis o diálisis peritoneal crónica.

El trasplante renal tiene en estos pacientes particulares, resultados similares a los obtenidos en los pacientes con insuficiencia renal de otra etiología, en términos de supervivencia, rechazo del órgano trasplantado o complicaciones inmunológicas^{1,2,6}.

Compromiso dermatológico

La acumulación de GB-3 en los lisosomas de las células endoteliales, periteliales y musculares lisas de la vasculatura en las capas superficiales de la dermis lleva al desarrollo de angioqueratomas, los cuales, por lo general, constituyen uno de los primeros signos clínicos^{6,17}.

Manifestaciones clínicas

Los angioqueratomas afectan la zona comprendida entre el ombligo y las rodillas; siendo áreas comprometidas con mayor frecuencia la región periumbilical e inguino-escrotal, pero también aparecen en las zonas expuestas a trauma, como codos, cintura, superficies extensoras de los miembros, espalda y dedos¹⁷.

Además de los angioqueratomas, otras manifestaciones dermatológicas usuales son las telangiectasias difusas y la hipohidrosis generalizada.

Estudios complementarios

Ante la sospecha clínica debe practicarse un examen dermatológico completo y una iconografía corporal total. Cuando hay angioqueratomas presentes, está indicada la biopsia de la lesión y en ausencia de éstos, es preciso realizar una biopsia de piel sana, para estudio de microscopía electrónica. En los pacientes con diagnóstico establecido, la biopsia de piel sólo tiene fines académicos y debe realizarse antes de comenzar tratamiento, así como periódicamente para el control de la respuesta terapéutica¹⁷⁻¹⁹.

Seguimiento

Una vez establecido el diagnóstico es importante determinar la severidad y extensión de los angioqueratomas, así como el estudio con microscopía electrónica de una biopsia cutánea de piel normal (evaluación de base) y es preciso el control derma-

tológico e iconográfico anual, que incluya biopsias de piel normal para análisis por microscopía electrónica, para evaluar los cambios en el depósito de GB-3 durante el tratamiento^{6,17-23}.

Compromiso oftalmológico

Las estructuras oculares comprometidas son la conjuntiva, la córnea, el cristalino y la retina; pudiendo comenzar desde edades tempranas y es fácil de identificar mediante un examen básico con lámpara de hendidura, lo que resalta la importancia de la evaluación oftalmológica de los pacientes pediátricos^{20,21}.

Manifestaciones clínicas

La córnea verticillata es casi patognomónica de la enfermedad pues es una condición extremadamente rara entre la población sana, en quienes debe descartarse el tratamiento con amiodarona o cloroquina, distrofia endotelial congénita y otras enfermedades lisosomales. La prevalencia de córnea verticillata oscila entre 71,9% y 88% para los varones y de 76% a 94,1% en las mujeres²⁰⁻²³.

Otras manifestaciones consisten en tortuosidad, dilatación y microaneurismas, localizadas especialmente en la conjuntiva y con menos frecuencia en la retina. Por último, el cristalino puede presentar catarata anterior, capsular o subcapsular (blanquecina y granular), así como la denominada catarata de Fabry, que consiste en depósitos granulosos finos irradiados desde el polo posterior a lo largo de la cápsula²⁰⁻²².

Exámenes complementarios: Refracción, Biomicroscopía, Tonometría, Fondo de ojo, Microscopia confocal *in vivo*.

El uso de las últimas tecnologías (angiografía digital, perimetría computarizada, test electrofisiológicos) seguramente proporcionará nuevos parámetros aplicables al estudio de esta enfermedad^{22,23}.

Evaluación inicial y seguimiento

Al momento del diagnóstico debe establecerse la severidad del compromiso oftalmológico y continuar, luego, con controles anuales^{22,23}.

Compromiso auditivo

El compromiso auditivo lleva a la pérdida de la audición principalmente, de tipo neurosensorial, pero puede haber sordera conductiva o compromiso mixto hasta en una tercera parte de los pacientes. Alrededor de 54,5% de los individuos refieren trastornos auditivos y en cerca de 33% de aquellos que no los reportan, la audiometría tonal liminal evidencia una pérdida aditiva en el rango de las frecuencias altas^{6,7,24,25}.

Manifestaciones clínicas

La pérdida de la audición suele ser unilateral, de manera característica es más evidente en el rango de los tonos altos y evoluciona de manera progresiva; en ocasiones, puede acompañarse de vértigo paroxístico, debido al desarrollo de daño laberíntico^{6,7,24}.

Exámenes complementarios

Incluye el examen físico con un otoscopio neumático, así como pruebas audiológicas como audiometría aérea y de conducción ósea, timpanometría y prueba del reflejo acústico. En determinadas circunstancias, potenciales evocados, prueba de distorsión de emisiones otoacústicas y audiometría ABR (Auditory Brainstem Response) o estudios de resonancia magnética con emisión de positrones^{25,26}.

Manejo y seguimiento

El manejo comprende el uso de audífonos, medidas generales encaminadas a preservar la audición. El seguimiento periódico de la función auditiva, al menos una vez al año, es importante, tanto para determinar la progresión del daño e identificar oportunamente la necesidad de medidas correctivas^{6,11,25,27}.

Diagnóstico y consejo genético

Estrategias diagnósticas

1. El diagnóstico clínico debe considerar a hombres y mujeres con las características clínicas descritas^{1,6,7,22,23}.

2. *Estudios de anatomía patológica.* El estudio histológico de las lesiones cutáneas y renales, muchas veces es el primer paso en la sospecha diagnóstica de la EF^{2,6,7,9,22}:

3. Diagnóstico bioquímico.

- En hombres: para establecer y confirmar el diagnóstico se requiere la demostración de la deficiencia enzimática, tanto en el plasma y/o leucocitos. Los hombres con la enfermedad clásica tienen menos de 1% de actividad enzimática, mientras que es mayor de 1% en aquellos con variantes atípicas^{6,9,22,28}.
- Mujeres: la determinación de la actividad enzimática es poco confiable, aunque si está marcadamente disminuida, es diagnóstica del estado de portadora. Muchas mujeres tienen actividad enzimática dentro del rango normal^{6,9,28,29}.

4. Diagnóstico molecular.

El estudio molecular debe incluir la secuenciación en individuos sin mutación conocida y la búsqueda de mutaciones específicas, cuando se conoce la alteración subyacente en la familia. Es preciso realizar estudio de deleciones, en mujeres en cuya familia no hay otro miembro disponible para el estudio molecular y no se conoce la mutación causal o cuando se sabe que la mutación subyacente en la familia es una deleción exónica o de gen completo^{6,22,23}.

Por otra parte, el diagnóstico prenatal y preimplantacional requiere conocer la alteración molecular responsable de la misma en la familia^{6,22,23,28}.

Consejo genético

Como la EF es una enfermedad monogénica ligada al X, identificar la mutación que afecta a un individuo no sólo permite detectar otros miembros de la familia afectados o portadores, pues esta condición determina que existen riesgos para algunos miembros de la familia^{22,23,30}.

El diagnóstico prenatal se realiza mediante la biopsia de las vellosidades coriales, obtenidas entre las 10 y 12 semanas de gestación, o con el estudio de células obtenidas por amniocentesis, entre las 15 y 18 semanas de gestación. Si no se conoce la

mutación responsable y el feto es de sexo masculino, puede medirse la actividad de alfa Gal-A en las células fetales. En las mujeres portadoras que solicitan técnicas de fertilización asistida, es preciso considerar la alternativa de ovodonación^{6,22,23}.

Tratamiento

Tratamiento específico

Desde el año 2001 se cuenta con la aprobación del primer tratamiento específico para esta enfermedad, el cual, mediante la aproximación de la TRE ha logrado cambiar la evolución natural de la EF, a la vez que en los estudios clínicos y post-aprobación ha demostrado su eficacia y seguridad^{3,4,6,7,11,14,15,31-34}.

Terapia de reemplazo enzimático

Fundamento

La aprobación del uso comercial de este tratamiento fue otorgada en Europa en el año 2001 para la agalsidasa alfa (0,2 mg/kg cada dos semanas) y la agalsidasa beta (1 mg/kg cada dos semanas), y en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) a comienzos del año 2003 sólo para la agalsidasa beta^{6,11,13,14,15,31-35}.

En la actualidad, se encuentra en estudios clínicos fase III una nueva aproximación terapéutica basada en el uso de chaperonas farmacológicas, con resultados promisorios en cuanto a eficacia y seguridad, en pacientes que tienen cierto tipo de mutaciones, considerados susceptibles a dicho tratamiento^{11,37-40}.

Terapias de reemplazo enzimático disponibles

Agalsidasa alfa (Replagal®)

- Dosis: 0,2 mg/kg de peso.
- Vía: Intravenosa.
- Velocidad de administración: 40 minutos.
- Intervalo: cada 2 semanas.

Agalsidasa beta (Fabrazyme®)

- Dosis: 1 mg/kg de peso.
- Vía: Intravenosa.
- Velocidad de administración: 15 mg/h (inicial).
- Intervalo: cada 2 semanas.

Indicaciones de la terapia de reemplazo enzimático

Una vez confirmado el diagnóstico proponemos que el inicio de la TRE sea evaluada caso a caso por una comisión constituida por médicos tratantes de esta entidad, considerando la presencia de criterios mayores y menores (Tabla 1), así:

- 1 criterio mayor.
- 2 o más criterios menores o
- Según progresión clínica.

Tabla 1. Regularidad y tipo de estudio para el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Fabry

Tipo de estudio	Basal	6 meses	Anual	Según clínica
Examen neurológico	X	X		
Resonancia magnética	X			X
QST	X			X
Doppler transcraneano				X
Estudio neurocognitivo	X			X
Estudio autonómico				X
Estudio VIII NC				X

Tabla 2. Evaluación inicial y seguimiento cardiológico

Tipo de estudio	Basal	6 meses*	1 ^{er} año	2 ^o año
Examen físico	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X
Ecocardiograma	X	X	X	X
Rx de tórax	X			
Holter	X		X	
Coronariografía	s/n			

*En pacientes pediátricos hasta completar su desarrollo corporal, o mayor de 18 años. Luego el seguimiento es anual hasta encontrar signos de deterioro.

Tabla 3. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

<p>Para pacientes mayores de 15 años: $VFG = 186 \times (\text{Creatinina sérica})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times 0,742 \text{ (si es mujer)} \times 1,210 \text{ (si es de raza negra)}$</p> <p>Schwartz para pacientes menores de 15 años: $VFG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = k \times \text{Estatura (en cm)} / \text{Creatinina sérica (en mg/dl)}$ $k = 0,33 \text{ en pretérmino}$ $k = 0,45 \text{ en niños de término hasta 1 año de edad}$ $k = 0,55 \text{ en niños hasta 13 años de edad y en mujeres adolescentes}$ $k = 0,70 \text{ en varones adolescentes}$</p>
--

Tabla 4. Clasificación de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	VFG (ml/min)
1	Daño renal con función renal normal	> 90
2	Daño renal con disminución leve de VFG	60-89
3	Daño renal con moderada disminución de VFG	30-59
4	Daño renal con severa disminución de VFG	15-29
5	Insuficiencia renal terminal	< 15 o diálisis

Tabla 5. Signos oftalmológicos de la enfermedad de Fabry

Mayores	Menores
- Córnea verticillata	- Anomalías vasculares conjuntivales
	- Anomalías del cristalino
	- Anomalías vasculares retinianas

VFG= Velocidad de filtración glomerular.

Tabla 6. Estrategia diagnóstica en enfermedad de Fabry

Para establecer o confirmar el diagnóstico en hombres	- Demostración del déficit de actividad enzimática, en plasma o leucocitos. - Estudio molecular para detectar una mutación (proporciona información adicional)
Estudio de mujeres sospechosas de ser heterocigotas	- Demostración de marcada disminución en la actividad enzimática (confirma el estado de portadora). - Estudio molecular en mujeres con actividad enzimática normal (para definir el estado de portadora).

Tabla 7. Criterios mayores y menores de la enfermedad de Fabry

<p>Criterios mayores</p> <p>Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica y/o arritmias y/o cardiopatía isquémica. Compromiso renal: microalbuminuria y/o proteinuria y/o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 1,5 mg/dl); biopsia renal compatible. Compromiso neurológico: signos clínicos y/o neurorradiológicos de enfermedad cerebrovascular y/o dolor neuropático moderado a severo, recurrente y/o refractario a terapia sintomática.</p> <p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sintomáticos en edad adulta (> 18 años). • Dolor neuropático leve a moderado. • Dolor neuropático severo con buena respuesta al tratamiento farmacológico. • Hipohidrosis y/o trastornos de la termorregulación. • Hipoacusia y/o vértigo. • Angioqueratomas. • Trastornos gastrointestinales: diarrea y dolores abdominales típicos. • Córnea verticillata • Retraso en la velocidad crecimiento pondoestatural. • Doppler transcraneano anormal (disminución de las velocidades de flujo y/o ausencia de la vasoreactividad cerebral). • Test de cuantificación sensitivo (QST) anormal. • Resonancia magnética o TAC de cerebro alterada. • Ecocardiograma con Doppler tisular alterado • Electrocardiograma anormal.
--

Agradecimientos

Especial agradecimiento al Dr. Juan Politei, neurólogo, hospital Juan Fernández de Buenos Aires por su apoyo en la revisión del manuscrito, y a la FELCH por su apoyo logístico en la realización de este consenso.

Formulación del consenso

La formulación de recomendaciones se realizó mediante reuniones de consenso no estructurado con médicos especialistas y tratantes de pacientes con enfermedad de Fabry y complementada con revisión de literatura científica y mediante los datos del registro chileno para la enfermedad de Fabry.

Resumen

La enfermedad de Fabry es un error innato del catabolismo de los glucoesfingolípidos, de herencia recesiva ligada al cromosoma X, causado por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (α -gal A). Es un defecto poco frecuente, con una incidencia estimada de 1:80.000 a 1:117.000, entre la población general. Recientemente, el creciente conocimiento acerca de esta enfermedad, ha permitido el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático, la cual ha modificado el pronóstico y calidad de vida de los pacientes. En Chile, se desconoce la incidencia real, pero el aumento del número de pacientes diagnosticados durante los últimos cinco años, principalmente en la zona norte del país, ha generado un mayor interés por esta enfermedad. Esta guía fue elaborada con la intención de establecer un consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con enfermedad de Fabry, basado en la evidencia científica, actualmente disponible.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, alfa-galactosidasa A, terapia de reemplazo enzimático.

Referencias bibliográficas

- Herrero Calvo JA. Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología* 2008; 28 (1): 13-19.
- Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4 (6): 327-36.
- 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 (9): 2609-17.
- Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry Disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65-74.
- Demarin V, Kes VB, Bitunjic M, Ivankovic M. Neurological manifestations of Fabry disease-a case report. *Coll Antropol* 2009; 33 (Suppl 2): S177-9.
- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338-46.
- Hoffman B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 21-9.
- Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Cáceres G, Martínez P, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr* 2010; 156: 828-31.
- Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult pa-

- tients, enzyme replacement and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31: 299-306.
10. Wilcox WR, Oliveira RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, *et al.* Females with Fabry disease frequently have major involvement: lessons from Fabry Registry. *Mol Gen Metab* 2008; 93: 112-28.
 11. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, *et al.* Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med* 2010; 12: 713-20.
 12. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, *et al.* Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the International Fabry Outcome Survey. *Eur Heart J* 2007; 28: 1228-35.
 13. Joshi SB, Ahmar W, Aggarwal A. Fabry's disease presenting as ventricular tachycardia and left ventricular hypertrophy. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 697-9.
 14. Breunig F, Wanner C. Update in Fabry disease: kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy. *J Nephrol* 2008; 21: 32-7.
 15. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, *et al.* Fabry Outcome Survey investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374: 1986-96.
 16. El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson. Fabry disease (review). *Cochrane database Syst Rev* 2010; (5): CE006663.
 17. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, *et al.* Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. *Br J Dermatol* 2007; 157: 331-7.
 18. Weidemann F, Sommer C, Duning T, Lanzi I, Möhrenschrager M, Naleschinski D, *et al.* Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge. *Am J Med* 2010; 123: 1-10.
 19. Mahé E, Hadj-Rabia S, Chauveau D, De Prost Y. Fabry disease. Role of the dermatologist and therapeutic advance. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 171-6.
 20. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210-4.
 21. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 164-8.
 22. Amartino H, Politei J, Cabrera G, Raskovsky V, Alperovich M, Angaroni C, *et al.* Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADYTEF). *Revista de nefrología, diálisis y trasplante* 2007; 27 (4).
 23. Grupo Español (GETEF). Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. 2ª Edición. Mayo 2005.
 24. Pomar Blanco P, San Román Carbajo J, Martín Villares C, Rodríguez Martín F, Paniagua J, Fernández Pello M, *et al.* Otology manifestations of the Anderson-Fabry disease. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 115-7.
 25. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, Mastroianni MA, Moore DF, Brady RO, *et al.* Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007; 130: 143-50.
 26. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U; FOS Investigators. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inher Metab Dis* 2009; 32: 739-44.
 27. Sergi B, Conti G, Paludetti G, Interdisciplinary Study Group On Fabry Disease. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010; 30: 87-93.
 28. Caudron E, Sandrine R, Germain DP, Chaminate P, Prognon P. Laboratory diagnosis of Fabry disease: historical perspectives and recent breakthroughs. *Presse Med* 2007; 36 (Suppl 1): 1S76-81.
 29. Pinto LLC, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IVD. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 14-23.
 30. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, Magage

- S, Bultas J, Lubanda JC, *et al.* Recurrence of Fabry disease as a result of paternal germline mosaicism for alpha-galactosidase a gene mutation. *Am J Med Genet A.* 2005; 134A: 84-7.
31. Fervenza F, Torra R, Warnock DG. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics* 2008; 2: 823-43.
 32. Schaefer RM, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 2009; 69: 2179-205.
 33. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, *et al.* Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease-a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010; 12: 668-79.
 34. Mignani R, Cagnoli L. Enzyme replacement therapy in Fabry's disease: recent advances and clinical applications. *J Nephrol* 2004; 17: 354-63.
 35. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, *et al.* Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119: 524-9.
 36. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: S29-S32.
 37. Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med* 2009; 1: 268-79.
 38. Fan JQ, Ishii S. Active site-specific chaperone therapy for Fabry Disease. *FEBS J* 2007; 274: 4962-71.
 39. Pastores GM. Agalsidase alfa (Replagal) in the treatment of Anderson-Fabry disease. *Biologics* 2007; 1: 291-300.
 40. Morel CF, Clarke JT. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9: 631-9.

Correspondencia:

Dr. Fernando Molt

Laboratorio de Neurofisiología

Hospital San Pablo de Coquimbo

Av. Videla s/n, Coquimbo. Chile.

E-mail: fernando.molt@redsalud.gov.cl