



Tratamiento de la enfermedad de Fabry: ¿a quién, cuándo y cómo?

A. Ortiz y B. Marrón

Unidad de Diálisis. Universidad Autónoma de Madrid. IRSIN y Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

En la enfermedad de Fabry el déficit de la enzima lisosomal α -galactosidasa A causa el acúmulo lisosomal de glicoesfingolípidos, como la globotriaosilceramida (Gb3), y clínica neurológica, renal, cardíaca, cutánea, ocular y de otros sistemas. La afectación renal condicionaba el pronóstico vital hasta la generalización de la diálisis. La disponibilidad de un tratamiento de sustitución enzimático ha hecho renacer el interés por esta enfermedad. Publicaciones recientes actualizan los aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos¹⁻⁷. Además, la financiación de compañías farmacéuticas ha permitido el desarrollo de campañas para identificar, con fines terapéuticos, el mayor número posible de familias, y de iniciativas como la creación de la Fundación Española para el diagnóstico y estudio de la enfermedad de Fabry (www.fedef.org). Por otra parte, las compañías farmacéuticas han distribuido información, en ocasiones confusa, sobre las características de las enzimas disponibles en el mercado y sobre decisiones judiciales referentes a la publicidad de estos productos.

DÉFICIT DE α -GALACTOSIDASA A

La incidencia de la forma clásica de enfermedad de Fabry se había estimado en torno a 1/40.000-1/117.000 varones. Sin embargo, existe una gran variabilidad genética: se han descrito más de 400 mutaciones del gen que codifica la α -galactosidasa A, que se corresponden con diversos grados de actividad enzimática. La ausencia (< 1%) de actividad de la enzi-

Correspondencia: Alberto Ortiz
Unidad de Diálisis
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: aortiz@fjd.es

Nota añadida en prensa: Recientemente se ha documentado un efecto terapéutico del tratamiento de sustitución enzimático (agal-sidasa bea) sobre la función renal: De Schoenmakere G, Chauveau D, Grunfeld JP: Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry's disease: beneficial clinical effect on vital organ function. *Nephrol Dial Transplant* 18: 33-35, 2003.

ma causa la clínica clásica. Defectos parciales (5-35%) se asocian con formas clínicas incompletas o con afectación predominantemente cardíaca. Estas formas pueden ser más frecuentes que la forma clásica, pero su incidencia real y su historia natural están mal definidas. Así, un porcentaje significativo de pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo (alrededor del 3%) tienen enfermedad de Fabry, aún en ausencia de otras manifestaciones⁸. La prevalencia del diagnóstico de Fabry entre pacientes en diálisis, según los registros, es de 0,01% tanto en Europa como en Estados Unidos^{9,10}. Sin embargo, estudios orientados preliminares han descrito una prevalencia 100 a 200 veces mayor¹¹. Muchos de estos pacientes tampoco presentan caracteres típicos de la enfermedad. Tradicionalmente se considera que la enfermedad de Fabry se transmite de forma recesiva ligada a X: afecta a varones y las mujeres son portadoras. Aunque se había estimado que sólo el 1% de las mujeres tenían manifestaciones graves (consecuencia de la inactivación al azar, en cada célula, de uno de los cromosomas X: efecto Lyon), estudios recientes han demostrado una incidencia de síntomas más alta (hasta el 80%), incluyendo disminución del filtrado glomerular en el 50%^{4,12} y el 12% de los pacientes en diálisis por Fabry son mujeres^{9,10}. En base a estos datos se ha propuesto reclasificar la enfermedad como dominante ligada a X¹². Los estudios enzimáticos pueden ser normales en esta población, por lo que sólo el estudio genético permitirá definir el espectro completo de la enfermedad femenina.

La posible influencia de defectos menores o de polimorfismos de la enzima sobre la progresión de enfermedades vasculares y renales de otras etiologías debe ser estudiada. En este sentido, la enfermedad de Fabry puede coexistir con otras nefropatías poco frecuentes^{12,13} y un reciente estudio prospectivo encontró patología glomerular asociada en el 10% de los pacientes⁵. Por otra parte, la variabilidad clínica en la presentación de la enfermedad, incluso dentro de la misma familia, sugiere que el ambiente u otros genes influyen en el fenotipo.

AFECTACIÓN RENAL

Estudios recientes han contribuido a definir mejor la historia natural de nefropatía en la forma clásica

de la enfermedad¹⁴. Las manifestaciones más precoces suelen ser un defecto de concentración urinaria y proteinuria glomerular. La insuficiencia renal suele requerir tratamiento renal sustitutivo en la quinta década de la vida en varones, con un amplio rango (10-75 años)⁹. Una vez desarrollada la insuficiencia renal, la progresión a uremia terminal es relativamente rápida (pérdida media de filtrado glomerular 1 ml/min/mes)¹⁴. Sin embargo, esta cifra puede estar artefactada porque deriva del análisis de los pacientes que llegaron a una situación de uremia terminal (n = 14): los pacientes con una evolución más benigna, los que no alcanzaron la uremia terminal en el período del estudio, fueron excluidos. Existe poca información sobre la función renal antes de esta etapa acelerada, aunque presumiblemente, permanece estable durante muchos años. El grado de defecto enzimático se relaciona con la progresividad de la afectación renal. El trasplante renal no aporta suficiente enzima como para revertir las manifestaciones sistémicas de la enfermedad⁶. De hecho, se ha descrito, de forma excepcional, la recidiva de los depósitos renales. Por ello, los trasplantados deben ser considerados candidatos al tratamiento enzimático¹.

TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA

El objetivo del tratamiento por parte del nefrólogo es doble: prevenir el desarrollo de nefropatía y el de complicaciones extrarrenales, ya que la supervivencia de los pacientes con Fabry en diálisis es menor que la de controles no diabéticos¹⁰. La sustitución enzimática es la única aproximación terapéutica estudiada de forma controlada. Existen dos formas de α -galactosidasa A comercializadas en la Unión Europea: agalsidasa-alfa (Replagal[®], TKT Europe) y agalsidasa-beta (Fabrazyme[®], Genzyme Europe BV). Ambas son proteínas recombinantes humanas, aunque las células de origen difieren: fibroblastos humanos en la agalsidasa-alfa y células de ovario de hamster (CHO) en la agalsidasa-beta. Las CHO han sido usadas para la producción de proteínas con fines terapéuticos desde hace más de una década. De hecho la eritropoyetina y la darbepoyetina se producen en CHO. Si bien esto puede resultar en un patrón de glicosilación ligeramente diferente al humano, hemos de recordar que en el ser humano existen múltiples formas naturales de α -galactosidasa A con diferente glicosilación⁷ y que el patrón de glicosilación de proteínas puede variar con la estirpe celular, por lo que no es necesariamente igual en fibroblastos que en células humanas de otra estirpe. En los raros casos de anemia secundaria a anticuerpos anti-EPO, estos no estaban dirigidos contra la fracción glicosilada¹⁵.

Se han publicado estudios controlados, prospectivos y randomizados con las dos enzimas, pero el distinto diseño no permite una comparación directa entre ambas^{16,17}. Catorce pacientes fueron tratados con agalsidasa-alfa (Replagal[®]) con el objetivo principal de evaluar el efecto sobre el dolor neuropático, comprobándose una mejoría respecto a placebo¹⁶. Veintinueve pacientes recibieron agalsidasa-beta (Fabrazyme[®]), con el objetivo principal de evaluar el aclaramiento de los depósitos endoteliales de los capilares intersticiales renales¹⁷. Agalsidasa-beta hizo desaparecer estos depósitos en el 69% de los pacientes a las 20 semanas, mientras que persistieron en los tratados con placebo. La prolongación del tratamiento hizo desaparecer los depósitos en el 95% de los pacientes a los 12 meses. Ambas enzimas tuvieron un perfil de efectos adversos tolerable (fundamentalmente reacción durante la infusión, controlable habitualmente con premedicación)^{16,17}. La dosis recomendada por ambos fabricantes es llamativamente diferente (Replagal[®] 0,2 mg/kg cada 2 semanas iv y Fabrazyme[®] 1 mg/kg/2 semanas iv)^{16,17}. Estas dosis redujeron los niveles plasmáticos de Gb3 un 54% y más del 90%, respectivamente^{16,17}. Estudios realizados *in vitro* no han objetivado diferencias entre los dos preparados en la actividad enzimática por mg de proteína o en la captación por fibroblastos cultivados¹⁸. Este hecho ha llevado al diseño de protocolos para comparar directamente la eficacia clínica de la misma dosis de ambas enzimas¹⁸.

El pequeño número de pacientes y el corto período de seguimiento (6-12 meses) impide evaluar el efecto del tratamiento enzimático sobre la función renal. Además, la buena función renal inicial no hacía prever una rápida progresión de la nefropatía. Si bien uno de los estudios reportó una mejor evolución de la función renal con el tratamiento sustitutivo¹⁶, el resultado es altamente cuestionable. En primer lugar, la diferencia se observa cuando se mide el filtrado glomerular como aclaramiento de creatinina, pero no cuando se mide como aclaramiento de inulina. Más importante, uno de los 12 pacientes del grupo control tratado con placebo perdió 70 ml/min de filtrado glomerular en 6 meses¹⁶. Esta dramática tasa de pérdida de función renal no parece atribuible a la progresión de la enfermedad de Fabry, ya que es más del cuádruple de la media reportada por el mismo grupo¹⁴. Si bien la mejoría histológica observada en ambos estudios permite aventurar un efecto beneficioso del tratamiento enzimático sobre la función renal, este efecto no ha sido demostrado de forma concluyente. De hecho, es posible que exista un punto de no retorno, un grado de deterioro de la función renal a partir del cual la sustitución enzimática no evita la progresión de la nefropatía.

Existen otros tratamientos potenciales. En pacien-

tes con déficits parciales de enzima se ha descrito el tratamiento con éxito a corto plazo de la afectación cardíaca con galactosa¹⁹. La terapia génica se está ensayando en modelos animales²⁰. Otros tratamientos comunes de las nefropatías progresivas, como el antagonismo o inhibición de la producción de la angiotensina II no han sido evaluados de forma sistemática en esta enfermedad.

CONCLUSIONES

El tratamiento de sustitución enzimática disminuye los depósitos de glicoesfingolípidos y ha demostrado, hasta ahora, que mejora algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry, con un perfil de efectos adversos tolerable. Esto supone un gran avance, puesto que el Fabry afecta considerablemente la calidad de vida y la supervivencia. Sin embargo, en su forma actual el tratamiento es caro (aproximadamente 170.000 euros/año a las dosis recomendadas) y complejo (administración endovenosa lenta cada dos semanas). Es preciso definir quienes se podrían beneficiar del tratamiento (¿pacientes con defectos parciales?, ¿algunas o todas las mujeres?), cuándo hay que iniciarlo (¿antes o después del desarrollo de síntomas o signos?, ¿qué resultados de exploraciones no invasivas serían indicación de comienzo del tratamiento?, ¿teniendo en cuenta alguna medida de la carga de glicoesfingolípidos?), cómo monitorizar de forma poco agresiva la respuesta al tratamiento y la probabilidad de desarrollo de patología en poblaciones con alta variabilidad en las manifestaciones de la enfermedad (como mujeres o pacientes con defectos parciales), la dosis (¿es la misma la dosis de ataque que hace desaparecer depósitos extensos previos que la dosis de mantenimiento o de comienzo precoz que prevenga el acúmulo de los depósitos?, ¿variabilidad de la dosis en función de la cantidad de actividad enzimática residual?) y si se obtienen resultados similares con los dos preparados disponibles en el mercado o si estos podrían tener indicaciones específicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Selgas R, García de Lorenzo A, Valdés F, Beck M: La enfermedad de Fabry: una enfermedad huérfana que ha encontrado solución: el reemplazamiento enzimático de la α -galactosidasa. *Nefrología* 21: 443-447, 2001.
- Peces R, Olea T: Enfermedad de Fabry: diagnóstico clínico y enzimático en homocigotos y heterocigotos. Nuevas perspectivas terapéuticas. *Nefrología* 22: XXX, 2002.
- Vera-Sempere FJ, García A, Sánchez MA, Moll JL, Pérez A: Nefropatía de células espumosas en mujer heterocigota portadora de la enfermedad de Fabry. *Nefrología* 22: 287-92, 2002.
- Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M: Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): S147-9, 2002.
- Alroy J, Sabnis S, Kopp JB: Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): 134-8, 2002.
- Obrador GT, Ojo A, Thadhani R: End-stage renal disease in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): S144-6, 2002.
- Pastores GM, Lien YH: Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): S130-3, 2002.
- Nakao S, Takenata T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 333: 288-93, 1995.
- Grunfeld JP, Lidove O, Joly D, Barbey F: Renal disease in Fabry patients. *J Inherit Metab Dis* 24 (Supl. 2): 71-4, 2001.
- Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT: Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 61: 249-55, 2002.
- Desnick RJ: International Fabry Disease Study Group Fabry's disease: unrecognized ESRD patients and effectiveness of enzyme replacement on renal pathology and function. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 7): 4, 2002.
- Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Bruhl K, Gal A, Bunge S, Beck M: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 24: 715-24, 2001.
- Singh HK, Nিকেleit V, Kriegsmann J, Harris AA, Jennette JC, Mihatsch MJ: Coexistence of Fabry's disease and necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 55: 73-9, 2001.
- Brandt MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin Iii HA, Kopp JB: Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 81: 122-38, 2002.
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346: 469-75, 2002.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO: Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2743-9, 2001.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ: International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345: 9-15, 2001.
- Linthorst GE, Blom D, Speijer D, Hollak CEM, Aerts JMFG: Therapy for Fabry disease: comparison of agalsidase alpha and beta enzyme preparations. *J Inherit Metab Dis* 25 (Supl. 1): 116, 2002.
- Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M, Eng CM, Desnick RJ: Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 345: 25-32, 2001.
- Ziegler RJ, Li C, Cherry M, Zhu Y, Hempel D, Van Rooijen N, Ioannou YA, Desnick RJ, Goldberg MA, Yew NS, Cheng SH: Correction of the nonlinear dose response improves the viability of adenoviral vectors for gene therapy of Fabry disease. *Hum Gene Ther* 13: 935-45, 2002.