

Enfermedad de Fabry en pediatría

DR. JUAN S. TRÍPOLI^a

Iniciamos con la publicación del trabajo del Dr. Juan Trípoli –a quien agradecemos su envío–, la posibilidad de desarrollar esta compleja temática, sabiendo que la misma motivará a otros profesionales de este y otros centros de salud a seguir su camino.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno del almacenamiento lisosómico. Se hereda en forma recesiva ligado al cromosoma X; sin embargo, las mujeres heterocigotas no son meras portadoras sino que la afectación clínica puede estar presente.

La etiología está determinada por la deficiencia de la enzima α -galactosidasa A (α -Gal) que lleva a la acumulación de globotriasocilceramida (Gl3) en múltiples órganos. Las manifestaciones clínicas se inician en la edad pediátrica con la afectación gastrointestinal, del sistema nervioso y la piel. Subsecuentemente la enfermedad afectará riñón, corazón y cerebro. El reconocimiento temprano de los síntomas y signos de esta entidad, permite controlar la progresión de la misma a través del tratamiento de reemplazo enzimático (TRE).

INCIDENCIA

La EF está considerada en el grupo de las enfermedades raras. Y entre las enfermedades de depósito lisosomal es la segunda más común después de la Enfermedad de Gaucher. Se estima una incidencia entre 1:40.000 y 1:117.000. Se presume que existe subregistro de la misma.

GENÉTICA

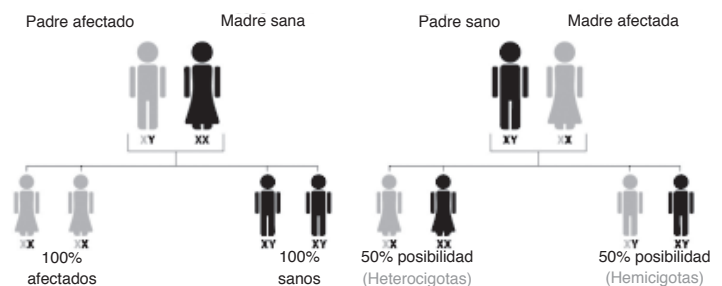
La EF resulta de la mutación en el gen GLA, responsable de la codificación de la enzima lisosomal α -galactosidasa A que se encuentra localizada en la banda Xq22.11 del brazo largo del cromosoma X. No hay transmisión varón-varón, el 100% de las hijas de un individuo de sexo masculino con EF portarán el X enfermo y las mujeres transmiten la EF al 50 % de sus descendencias (Figura 1). Se conocen más de 300 mutaciones que ocurren al azar en este gen. El concepto de

mujeres portadoras y hombres afectados no se aplica en la EF. Las mujeres pueden presentarse con el fenotipo habitual o atenuado como consecuencia de la inactivación no aleatoria del cromosoma X. En el caso de los varones, hemicigotas, se observa alta penetrancia pero con amplias variaciones intra e interfamiliar en la expresión fenotípica.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EF

Las manifestaciones multisistémicas de la EF, son el resultado de la acumulación progresiva de Gl3 en el endotelio vascular de los principales tejidos de nuestra economía. La enzima faltante (α -Gal) es la responsable del acúmulo lisosomal de Gl3. Este proceso se inicia en la vida intrauterina y su progresión es la responsable de la aparición de signos y síntomas, que reducen la expectativa de vida.

Figura 1. Patrón de herencia en la Enfermedad de Fabry¹⁰



a. Médico de la División Neurología Infantil, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
juantripoli@hotmail.com

MANIFESTACIONES CLÍNICAS (Tabla 1)

A partir del análisis observacional de las dos bases de datos más numerosas sobre EF (FOS y *Fabry Registry*), tenemos información de las manifestaciones en la edad pediátrica. La edad de inicio de los síntomas en varones es $3,4 \pm 6,7$ años y en las mujeres $4,5 \pm 7,8$ años.¹

La signosintomatología comprende:

- Manifestaciones gastrointestinales: dolor abdominal, constipación, diarrea episódica, distensión abdominal, náuseas y vómitos. Sintomatología absolutamente inespecífica. La fisiopatología de las manifestaciones es una disautonomía por depósito de Gl3.
- Manifestaciones neurológicas: acroparestesias (dolor quemante, lacerante típicamente en manos y pies) dolor acral, fiebre sin foco e hipohidrosis que característicamente empeoran con el ejercicio físico y el calor. Pueden durar desde minutos hasta días y no mejoran con los AINES. Los estudios complementarios muestran:
 - EMG con velocidades de conducción normal para esta neuropatía de fibra fina. Es posible practicar el estudio de cuantificación sensitiva (QST). Su realización está limitada, ya que se requiere la colaboración del paciente.
 - Las RMN de cerebro pueden mostrar múltiples infartos silentes. Las manifestaciones tardías se presentan como ACV tanto isquémicos como hemorrágicos.
- Signos oftalmológicos: córnea verticilada y tortuosidades vasculares en retina y conjuntiva, que no provocan compromiso de la visión. Requiere evaluación con lámpara de hendidura y fondo de ojo.
- Manifestaciones dermatológicas: la presencia de angioqueratomas es altamente sugestiva pero no patognomónica de EF. Aparecen en la infancia y adolescencia y se ubican preferentemente en región

Tabla 1. Manifestaciones iniciales de la Enfermedad de Fabry¹⁰

Neurológicas	Acroparestesias. Dolor en manos y pies Intolerancia al calor y al frío
ORL	Tinnitus, hipoacusia neurosensorial, vértigo
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal Diarrea, constipación Saciedad precoz, plenitud postprandial
Piel	Angioqueratomas Hipo / Anhidrosis
Oftalmológicas	Vasculopatía retiniana / conjuntival Córnea verticillata
Renales	Isostenuria Hiperfiltración Albuminuria en rango patológico / proteinuria
Cardiovasculares	Alteraciones ECG (PR corto) Arritmias Falta de variabilidad en la frecuencia cardíaca Insuficiencia valvular
Sistémicos	Fiebre recurrente sin foco Retraso pondoestatural Depresión

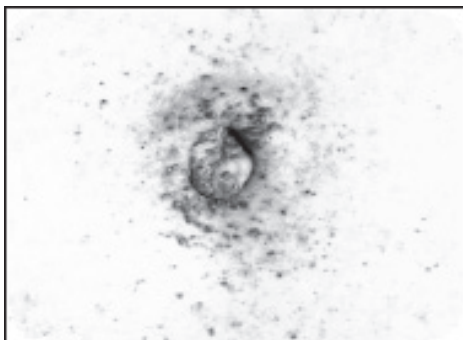
ORL: otorrinolaringológicas; ECG: electrocardiograma.

La combinación de dolor, acroparestesias, trastornos gastrointestinales no específicos y problemas auditivos como tinnitus y/o hipoacusia mixta, debe alertar al pediatra y sospechar EF.⁷

glútea, periumbilical, genitales y muslos. Pueden llegar a generalizarse, aumentar con el tiempo y afectar las mucosas. La biopsia es opcional y se realiza solo con fines académicos (*Foto 1*).

- Trastornos auditivos: La EF se puede manifestar con acúfenos e hipoacusia neurosensorial. La evaluación audiológica debe realizarse anualmente.
- Compromiso renal: La afectación de este órgano es una de las causas de muerte de la EF. Es más frecuente y precoz en los hombres y el 50% estará afectado a los 35 años. Clínicamente se presenta como una glomerulopatía cuyo signo precoz es la microalbuminuria que progresa a proteinuria y glomeruloesclerosis con insuficiencia renal. Los exámenes complementarios deben solicitarse en el inicio de la enfermedad en sangre (hemograma, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, ionograma) y orina (orina completa, creatinuria, proteinuria y Clearance de creatinina).
- Manifestaciones cardíacas: La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es la forma de presentación de las manifestaciones cardíacas, que, si bien no se presenta clínicamente en la edad pediátrica, cuando aparecen lo hacen a través de signos de compromiso cardíaco en el niño y son el intervalo PR corto en el ECG, arritmias, falta de variabilidad de la frecuencia cardíaca y valvulopatía. Un trabajo⁷ que evaluó índice de masa ventricular izquierda en la edad pediátrica, mostró que si bien este índice era normal, se ubicaba en los percentiles más elevados. De ahí la importancia de la valoración cardiológica con ECG y ecocardiograma.

Foto 1. Angioqueratoma periumbilical



- La EF es una enfermedad crónica, discapacitante, que obliga a quienes la padecen a modificar sus hábitos, sus juegos, su escolaridad, no encontrando respuesta a sus padecimientos por desconocimiento de la patología. Es necesario por ello, incorporar escalas de calidad de vida para que junto a un equipo multidisciplinario con profesionales de salud mental asistan la depresión que afecta frecuentemente a los pacientes y sus familias.

DIAGNÓSTICO

Desde el momento en que los pacientes comienzan con sintomatología hasta que se realiza el diagnóstico de la enfermedad, pueden transcurrir alrededor de 3 años, lo que ocasiona a las familias la solicitud de múltiples consultas que resultan en diagnósticos variados. Conocer esta entidad sin duda reducirá el tiempo de esa demora, permitiendo tratar la misma precozmente.

Con el diagnóstico presuntivo, por antecedentes familiares, por signos sintomatología clínica o por algunos hallazgos de estudios complementarios, es posible su confirmación a través de los siguientes estudios específicos:

- **Actividad enzimática:** Es el método de elección para evaluar deficiencia o ausencia de la actividad enzimática de la α -Gal. Se puede realizar sobre sangre seca en papel de filtro. Requiere la confirmación dosando la misma en cultivo de fibroblastos o en leucocitos. Debido a que en mujeres la actividad enzimática de la α -Gal puede presentar valores o normales o reducidos, este ensayo no es de utilidad y se debe recurrir al estudio molecular.
- **Estudio molecular:** El estudio de la secuencia codificante del gen GLA para identificar la mutación patogénica en un varón es un ensayo diagnóstico complementario. La identificación de la mutación resulta particularmente útil para el estudio familiar y, de este modo, constituye el ensayo confirmatorio en mujeres. El diagnóstico prenatal puede hacerse en vellosidades coriónicas y en cultivo de células del líquido amniótico.

Evolución de la EF

El seguimiento de patologías de baja prevalencia, crónicas con compromiso multisistémico, supone un desafío para el equipo de salud. Es necesario por ello conformar grupos

interdisciplinarios coordinados por un clínico pediatra, interiorizado en estas enfermedades y adecuar un ámbito donde las familias concurren a realizar los controles periódicos. Un objetivo fundamental para asistir a estas patologías, es el diseño del hospital moderno que incorpore las condiciones necesarias para asistir a estos pacientes y sus familias.

TRATAMIENTO

Incluye el manejo de signos y síntomas para asistir a la EF, que consiste en la acumulación de Gl3 en los tejidos, por lo que es necesario incluir en forma preponderante el manejo del dolor, principal causa de discapacidad en la edad pediátrica. La recomendación es evitar los estímulos que desencadenan dolor utilizando AINES, derivados opiáceos y antineuríticos. La respuesta de estos compuestos es variable y limitada. Por otra parte, las manifestaciones gastrointestinales se controlan a través de una dieta adecuada.

La historia natural de esta enfermedad cambió con el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático (TRE). A partir del año 2001 se cuenta con esta opción terapéutica, tratamiento específico para la EF. Esta terapéutica reduce la acumulación de sustrato (Gl3) en los tejidos más afectados de la enfermedad.

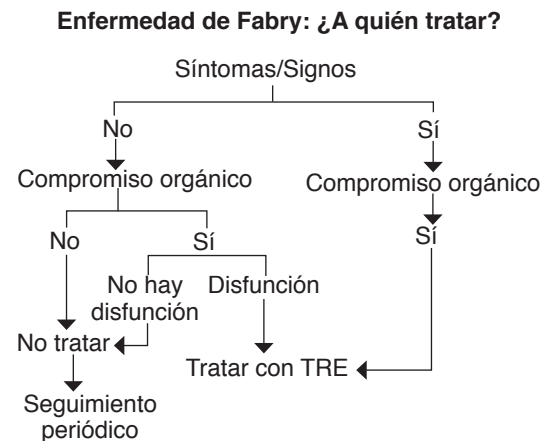
Existen dos tipos de agalsidasa, alfa y beta. Ambas terapias tienen la capacidad de reducir la acumulación de Gl3 en los tejidos.

Los pacientes tratados han reducido su dolor, mejorado sus manifestaciones gastrointestinales, comienzan a transpirar, reducen la hipertrofia ventricular izquierda, y mejoran la función renal al eliminar el Gl3 acumulado.

La administración de esta terapia se realiza por vía parenteral cada dos semanas. Dado que se trata de una proteína, se requiere su administración en forma asistida. Existe experiencia en infusiones domiciliarias, buscando mejorar la calidad de vida de los pacientes, evitando así ausentismos escolares y laborales de los padres.

Existe controversia en cuándo comenzar el TRE. La misma se sostiene en la morbilidad que genera la infusión del TRE cada 15 días, los altos costos de la misma y qué parámetros se toman para definir irreversibilidad en el compromiso de un órgano. En el último consenso argentino sobre esta patología, se elaboró el siguiente algoritmo (Figura 2). Considerando la EF una enfermedad de depósito,

Figura 2. Algoritmo terapéutico¹⁰



de carácter progresivo, de comienzo tan temprano como la vida intrauterina, sumado a esto la evidencia y a la experiencia que señala que si se espera el compromiso evidente del órgano, estos daños son irreversibles, la instauración debe ser precoz.

CONCLUSIÓN

El objetivo de esta presentación es acercar a los pediatras información de una patología que se presenta en la infancia, que progresa dañando en forma irreversible órganos y tejidos vitales y que actualmente cuenta con un tratamiento específico que cambió la historia natural de esta enfermedad.

Recomendaciones

- Conformar equipos multidisciplinarios para asistir patologías crónicas.
- Promocionar el diseño de hospitales modernos cuya estructura edilicia sea apropiada para la atención de estas patologías.

BIBLIOGRAFIA

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.
2. Desnick RJ, Allen YK, Desnick S, et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. α -Galactosidase A activities in plasma, serum, urine and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973;81:157-171.
3. Chamoles N, Blanco M and Gaggioli D (2001). Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 308, 195-6.
4. Kleijer WJ, Hussaarts-Odijk LM, Sachs ES, et al. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by di-

- rect analysis of chorionic villi. *Prenat. Diagn.* 1987;7:283–287
5. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidasealfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006;118(3):924-32.
 6. Sodi A, Loannidis AS, Metha A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease; Data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;9:210-4.
 7. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95:86-92.
 8. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al: Characterization of Fabry Disease in 352 paediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008;64:550-5.
 9. Christine M, Wilcox WR et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8:539-48.
 10. Guia para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de pacientes con EF en la Argentina. Consenso de Médicos de GADYTEF y AADELFA. En prensa.

Mi relato se basa pues, en lo poco que sabemos
acerca de lo mucho que ignoramos.

H. Mankell