

La enfermedad de Fabry-Anderson: estado actual del conocimiento

Olyнка Vega-Vega,* Angélica Pérez-Gutiérrez,* Ricardo Correa-Rotter*

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

*Fabry-Anderson disease:
current state of knowledge*

RESUMEN

ABSTRACT

Fabry-Anderson disease is a lysosomal storage disease caused by deficiency of the enzyme α -galactosidase. This enzymatic defect results in the accumulation of glycosphingolipid into different lines cells. Usually the deficiency is complete, resulting in a multisystem disorder, with injury in different organs, predominantly heart, kidney and nervous system. However, in some patients the enzymatic deficit is partial and causes diverse clinical variants of the disease (renal or cardiac variety), this cause a difficult diagnostic and the absence of real epidemiology data. This review is about the epidemiology, the metabolic defect of this disease, it's molecular and genetics bases, the different forms of clinical presentation and the enzyme replacement therapy.

Key words. *Fabry-Anderson disease. Physiopathology. Lysosomal storage disease. α -galactosidase. Glycosphingolipids.*

La enfermedad de Fabry-Anderson es una patología lisosomal de depósito, secundaria a la deficiencia de la enzima α -galactosidasa. Este defecto enzimático ocasiona la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos en el interior de diversos tipos celulares. Generalmente, la deficiencia enzimática es completa, lo que ocasiona participación multisistémica, con afección predominante en corazón, riñón, sistema nervioso central y periférico. Sin embargo, en algunos pacientes la deficiencia enzimática puede ser parcial, lo cual se traduce en variantes de la expresión clínica (variante renal y/o cardíaca), lo cual contribuye a la dificultad en su diagnóstico y al desconocimiento de su epidemiología. En el presente artículo se hace una revisión de su epidemiología, el defecto metabólico de la enfermedad, las bases moleculares y de herencia; las variantes de la expresión clínica y la terapia de reemplazo enzimático.

Palabras clave. Enfermedad de Fabry-Anderson. Fisiopatología. Enfermedad por depósito lisosomal. α -galactosidasa. Glicoesfingolípidos.

INTRODUCCIÓN

A nivel celular, la degradación de las macromoléculas como las glucoproteínas y los glucolípidos se lleva a cabo en los lisosomas por acción de sus enzimas catalíticas. Cuando la actividad de una de estas enzimas es deficiente, las macromoléculas se acumulan progresivamente en el interior de dichos organelos. Si el acúmulo continuara, llegaría a interferir con la función celular, ocasionando las patologías conocidas como enfermedades de depósito lisosomal. Un ejemplo de este tipo de patologías es la enfermedad de Fabry-Anderson (EF-A), en la cual la enzima lisosomal deficiente es la α -galactosidasa (α -GAL),

ocasionando la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos (GSL) –principalmente la globotriaosilceramida (GL-3)– en diversas grupos celulares incluyendo células endoteliales, pericitos, epitelio renal, miocardiocitos, neuronas y células de la córnea. En el presente artículo se hace una revisión del defecto metabólico y de la fisiopatología de la enfermedad, así como de sus variantes de expresión clínica.

Historia

En 1898 dos dermatólogos –Johan Fabry, en Alemania, y William Anderson, en Gran Bretaña– publicaron, independientemente, informes de casos de

pacientes con lesiones cutáneas generalizadas que llamaron angioqueratomas corporales difusos; sin embargo, se desconocía la etiología de la patología, así como su involucro multisistémico.^{1,2} Durante los siguientes 100 años se realizaron grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y en la forma de herencia de esta enfermedad.

En 1947, por primera vez, se sugirió que se trataba de una enfermedad por acúmulo o depósito, ya que en todos los órganos afectados se encontraban vacuolas intracelulares de aspecto espumoso. En 1963, el material acumulado en esas vacuolas fue identificado como un GSL.³ Cuatro años después, se identificó que la causa de la enfermedad era el déficit de la enzima responsable del catabolismo de la GL-3, la α -galactosidasa (α -GAL).^{4,5} Este descubrimiento permitió realizar el diagnóstico de la enfermedad mediante la determinación de los niveles plasmáticos de la α -GAL. Sin embargo, no fue sino hasta 1989 cuando se identificó y secuenció el gen que codifica la α -GAL; este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1).⁶ Este descubrimiento permitió el estudio molecular de la enfermedad, lo que culminó en el desarrollo de la terapia de reemplazo con enzima recombinante, hecho que ha sido el gran parateguas en la historia natural de esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la enfermedad de Fabry se estima que oscila entre un varón afectado de cada 40,000-60,000 nacidos vivos sin existir diferencias entre razas.⁷ Sin embargo, se desconoce su incidencia global en ambos sexos, ya que se deberían incluir las formas incompletas de comienzo tardío, tanto en varones como en mujeres, que generalmente no se diagnostican. En un estudio italiano, de 37,104 neonatos varones se encontró que 12 (0.03%) tenían la EF-A; en ninguno de los casos se conocía un antecedente familiar, lo cual sugirió que dichos casos podrían corresponder a formas tardías o incompletas.⁸ Esto pone de manifiesto que las variantes incompletas pueden ser más comunes que la variante clásica.

Por otro lado, se ha descrito que la EF-A está presente en 3-4% de los pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo de etiología no determinada,⁹ y en 5% de una serie de pacientes con accidentes cerebrovasculares de etiología desconocida.¹⁰ La prevalencia de varones en diálisis, con insuficiencia renal crónica de origen desconocido y diagnosticados *de novo* con EF-A fue entre 0.22-0.30%.^{11,12} Estos estudios fueron llevados a cabo en Estados Unidos, Europa y Japón, y sitúan la prevalencia de la enfer-

medad en varones en diálisis entre 0.2 y 1.2%.¹³⁻¹⁵ Esto indica que la prevalencia de la EF-A en varones en diálisis es superior entre 15 y 80 veces a la esperada según los registros. Estos pacientes no diagnosticados antes del inicio de la diálisis, a menudo presentaban formas incompletas, con pocas o ninguna manifestación clínica extrarrenal de la enfermedad salvo afección cardíaca, principalmente hipertrofia de ventrículo izquierdo.^{11,13} Por otro lado, no se conoce la prevalencia de la EF-A en pacientes con enfermedad renal no sometidos a tratamiento renal sustitutivo o bien en mujeres que antes sólo se consideraban portadoras de la enfermedad.

DEFECTO METABÓLICO DE LA ENFERMEDAD

Los GSL son componentes de las membranas plasmáticas, principalmente de los eritrocitos, hepatocitos y células epiteliales renales. Estas macromoléculas son sintetizadas a nivel hepático, luego se incorporan en las partículas de lipoproteínas para ser transportadas en la circulación sistémica hacia las células donde serán integradas en las membranas. El 25% de estos GSL plasmáticos son sintetizados cada día y el resto deriva del recambio de los eritrocitos senescentes.¹⁶ Finalmente los GSL son endocitados en las células y degradados en los lisosomas.

El catabolismo de estas complejas macromoléculas requiere de la acción de varias enzimas hidrolíticas, principalmente la α -GAL. Esta enzima hidrolítica se sintetiza como un precursor proteico de 429 aminoácidos.¹⁷ El primer precursor sufre una primera glucosilación en el retículo endoplásmico (RE) desencadenando una serie de modificaciones de su estructura y que incluyen fosforilación de los residuos de manosa, lo cual es necesario para su localización final dentro de los lisosomas.¹⁸ Un porcentaje de la enzima fosforilada es secretada de las células y recaptada por endocitosis. Esta última acción es mediada por receptores transmembrana específicos (receptores manosa-6-fosfato).¹⁹ Esta secreción y recaptura de la α -GAL es la que hace posible la administración de la terapia de reemplazo enzimático de forma exógena²⁰ (Figura 1).

Al existir una deficiencia cuantitativa de la α -GAL, los GSL –especialmente la GL-3– no se metabolizan y se acumulan dentro de los lisosomas en diversas esbirpes celulares, incluyendo células endoteliales, pericitos, epitelio renal, miocardiocitos, neuronas y células de la córnea. La acumulación lisosomal de esta macromolécula da como resultado disfunción,

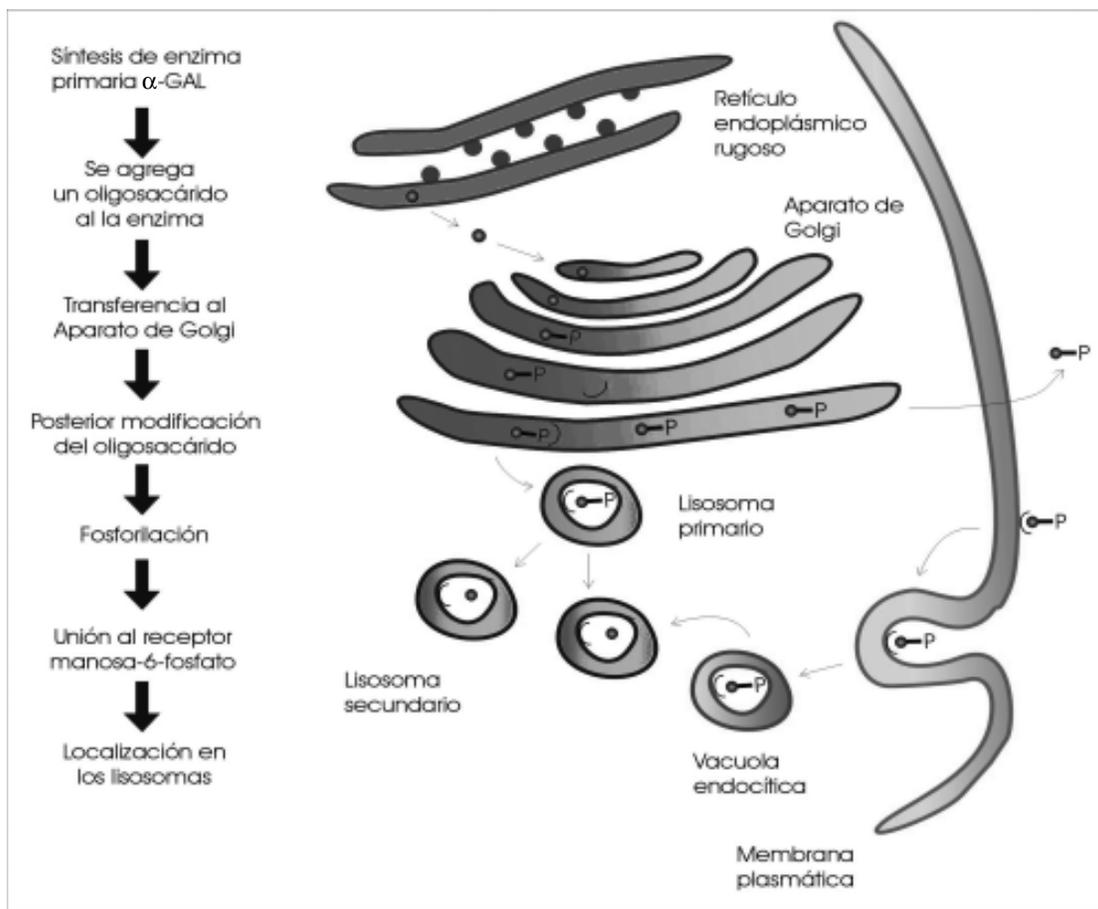


Figura 1. Síntesis de la α -GAL. El primer precursor de la α -GAL sufre una primera modificación en el retículo endoplásmico rugoso. Luego pasa al aparato de Golgi donde se fosforilan los residuos de manosa. Un porcentaje de la enzima fosforilada es secretada de las células y recaptada por endocitosis. Esta recaptura es mediada por receptores transmembrana de manosa-6-fosfato.

tanto lisosomal como celular, desencadenando una respuesta tisular inflamatoria que, finalmente, se traduce en isquemia tisular y celular crónica, y daño multisistémico irreversible (Cuadro 1).

La acumulación de GL-3 en las células del endotelio vascular da lugar a la disminución progresiva de la luz vascular hasta ocluirarla por completo, alterando la reactividad vascular y generando un estado protrombótico.²¹ Todo en conjunto origina eventos isquémicos que afectan varios sitios del organismo (riñón, corazón, cerebro, intestinos, etc.), los eventos cardiovasculares (principalmente la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares) son las causas de mortalidad más frecuentes de estos pacientes.^{22,23} Otro mecanismo que contribuye al daño celular en esta enfermedad es la composición alterada de los lípidos de la membrana celular, lo cual da lugar a alteraciones en el transporte y almacenamiento de las proteínas transmembrana asociadas a

las balsas lipídicas, traduciéndose en anomalías en el transporte de micro y macromoléculas.²⁴

Por otro lado, se sabe que los pacientes con EF-A de grupo sanguíneo AB o B pueden padecer una enfermedad más agresiva, ya que el grupo sanguíneo B tiene mayor cantidad de residuos α -galactosil.²⁵

BASES MOLECULARES Y HERENCIA

El gen que codifica la α -GAL está localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1).⁶ Tiene 12,000 pares de bases (pb) y contiene siete exones con un tamaño inferior a 300 pb cada uno. Hasta el momento se han identificado más de 400 mutaciones en el gen de la α -GAL, que se distribuyen en los siete exones (*Human Gene Mutation database*, <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>); sin embargo, ninguna mutación se presenta con

Cuadro 1. Hallazgos fisiopatológicos en cada órgano afectado en la enfermedad de Fabry-Anderson.

	Células que se pueden afectar por el depósito de GL-3	Hallazgos fisiopatológicos
Renal	Podocitos, mesangio, endotelio glomerular, epitelio de la cápsula de Bowman, asa de Henle y túbulo distal; músculo liso y endotelio de arterias y arteriolas; células intersticiales.	Esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial.
Cardiaco	Miocardiocitos, células del sistema de conducción, endotelio, músculo liso y fibrocitos valvulares.	Hipertrofia de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, estenosis de vasos epicárdicos, placas de aterosclerosis; vasoespasmo coronario; complicaciones trombóticas y tromboembólicas.
Nervioso	Endotelio vascular, <i>vasa vasorum</i> , neuronas del sistema nervioso central y periférico, incluyendo la raíz dorsal y ganglios autónomos.	Daño isquémico (anormalidades protrombóticas y obstructivas) y falla metabólica que causa disfunción neuronal, pérdida de fibras mielínicas y amielínicas, leucoencefalopatía multifocal isquémica de pequeños vasos, ectasia de grandes vasos.
Dermatológico	Endotelio vascular, músculo liso, fibroblastos, perineurio, glándulas sudoríparas, epitelio.	Fragilidad capilar y ectasia vascular en la epidermis, adelgazamiento de vasos pequeños alrededor de glándulas sudoríparas.
Oftalmológico	Epitelio corneal, cristalino, endotelio vascular.	Vetas en epitelio corneal, angiopatía de conjuntiva y retina, obstrucción de la arteria central de la retina, disminución en la secreción lagrimal.
Pulmonar	Epitelio de la vía aérea, endotelio vascular, músculo liso.	Estrechamiento de vía aérea, obstrucción capilar.
Gastrointestinal	Endotelio vascular, epitelio del intestino delgado, colon y recto, músculo liso, nervios y ganglios autónomos, neuronas amielínicas y células perineurales.	Estrechamiento de pequeños vasos en el mesenterio.
ORL	Endotelio vascular, músculo liso y células ganglionares.	Estrechamiento u oclusión total de vasos cocleares, neuropatía isquémica auditiva.

mayor frecuencia ni hay alguna región especialmente rica en mutaciones. La mayoría de estas mutaciones resultan en la sustitución de un solo aminoácido; aunque también están descritas inserciones y duplicaciones.²⁶ Hasta el momento no se ha podido establecer exitosamente una correlación genotipo-fenotipo.

La herencia de esta enfermedad está ligada al cromosoma X, lo cual condiciona que se manifieste de forma primaria en los varones homocigotos; sin embargo, se ha encontrado que algunas mujeres heterocigotas tienen déficit enzimático parcial con manifestaciones clínicas de expresividad variable de la enfermedad. Este hecho podría estar explicado por la inactivación al azar de uno de los cromosomas X (efecto Lyon).^{27,28}

VARIANTES EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA

La EF-A se manifiesta con una gran variabilidad en el fenotipo, incluso dentro de una misma familia.^{29,30} Además de factores ambientales, y quizá la participación de otros genes, la forma o gravedad de presentación se ha relacionado con la actividad residual de la α -GAL. Las mutaciones que ocasionan enfermedad clínicamente evidente, son invariablemente asociadas con una deficiencia marcada de la actividad de la α -GAL. Un porcentaje de actividad residual tan pequeña, de 5 a 10%, es suficiente para prevenir la acumulación significativa de la GL-3, hecho en particular importante cuando se llevan a

Cuadro 2. Formas de expresión clínica en la enfermedad de Fabry-Anderson.

	Forma clásica	Cardiaca	Renal
Edad de comienzo (años)	4-8	> 40	> 20
Afectación severa (edad)	> 30	> 60	> 45
Angioqueratomas	Sí	-	-
Acroparestesias	Sí	-	Ocasional
Hipo o anhidrosis	Sí	-	Ocasional
Opacidades corneales/lenticono	Sí	-	-
Síntomas gastrointestinales	Sí	-	-
Corazón	HVI/CI	HVI	HVI
Sistema nervioso central	ACVA/TIA	-	-
Riñón	Proteinuria-IRC	Proteinuria leve	Proteinuria-IRC
Actividad α -GAL	< 1%	1-30%	1-30%

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. CI: Cardiopatía isquémica. ACVA: Accidente cerebrovascular agudo. TIA: Accidente isquémico transitorio. IRC: Insuficiencia renal crónica.

cabo esfuerzos para tratar la enfermedad con terapia de reemplazo enzimático (TRE).³¹

La forma clásica de la enfermedad suele caracterizarse por el déficit absoluto de la actividad enzimática (< 1%)^{32,33} (Cuadro 2). Por otro lado, defectos enzimáticos parciales (1-30% de actividad de la α -GAL) dan lugar a formas incompletas de comienzo tardío (a partir de los 20-30 años), con afección predominantemente cardiaca y/o renal, con ausencia de otras manifestaciones clásicas de la enfermedad.

Forma clásica

Los hombres con la forma clásica de la enfermedad tienen poca o nula actividad de la α -GAL, lo cual resulta en manifestaciones sistémicas graves incluyendo aquéllas del sistema nervioso, renales, cardíacas y vasculares. Se hacen evidentes tempranamente, por lo general, en la segunda década de la vida y antes de existir primero tratamiento dialítico y posteriormente a reemplazo enzimático; la expectativa de vida de estos pacientes era de 40 años,³⁴ con la introducción de la terapia dialítica y el trasplante renal, la expectativa de vida aumentó a 50 años.³⁵ Las manifestaciones clínicas inician en la infancia o adolescencia y son:

- Acroparestesias.
- Angioqueratomas.
- Hipohidrosis.
- Opacidades corneales.
- Proteinuria.
- Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
- Arritmias.
- Eventos cerebrovasculares.
- Alteraciones gastrointestinales.

Muy característico de estos pacientes son los periodos de exacerbación de las acroparestesias, las cuales han sido llamadas crisis de dolor de Fabry y que duran desde horas hasta días.³⁶

Las manifestaciones en las mujeres son variables, pueden ser asintomáticas o presentar el cuadro clínico de la enfermedad igual a los hombres.^{37,38} Aunque algunas mujeres pueden llegar a tener una expectativa de vida normal, algunas tienen síntomas desde la infancia como acroparestesias o proteinuria y durante la edad adulta pueden desarrollar hipertrofia del ventrículo izquierdo o manifestaciones renales.²⁶

Variante cardiaca

Los pacientes con variante cardiaca de EF-A presentan cardiomegalia después de los 40 años.³⁹ En estudios recientes se ha documentado que la EF-A es una causa de hipertrofia de ventrículo izquierdo⁴⁰ o cardiomiopatía hipertrófica.⁴¹ En las biopsias de los pacientes con estas variantes se ha encontrado acumulación de la GL-3, en el miocardio, pero no en el endotelio vascular.⁴² A nivel valvular, se ha observado el depósito de GL-3 lo que se traduce en fibrosis, calcificación e insuficiencia valvular. Las lesiones más comunes son insuficiencia de leve a moderada en las válvulas aórtica, tricúspide y mitral.⁴³ Generalmente, son pacientes que tienen actividad residual de la α -GAL, lo cual previene la acumulación del GSL en otros órganos.

Variante renal

Los pacientes con variante renal presentan proteinuria en grados variables, disminución en la tasa

de filtrado glomerular, hipertensión, o bien, enfermedad renal crónica con requerimientos dialíticos. Actualmente, se sabe que esta manifestación renal es secundaria a la acumulación progresiva de GL-3 en todas las células renales, lo que origina glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial a largo plazo.^{44,45} Las alteraciones incipientes a nivel renal no suelen ser diagnosticadas, ya que son cambios, tanto cuantitativos como cualitativos, en la excreción de la uromodulina (secundaria a la acumulación de GL-3 en las células epiteliales del Asa de Henle). Esta alteración en la uromodulina se traduce, principalmente, en incapacidad para concentrar la orina.⁴⁶ Por otro lado, se ha informado que hasta 10% de los pacientes con EF-A tienen lesiones glomerulares por otra causa.³²

TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

En el último siglo, el avance más importante en relación con esta enfermedad fue la introducción de la terapia de reemplazo enzimático (TRE). Actualmente, se encuentran disponibles dos moléculas sintéticas: agalsidasa alfa y agalsidasa beta. Ambas enzimas son versiones de la α -GAL humana y son producidas por ingeniería genética recombinante en diferentes líneas celulares. La secuencia de aminoácidos del producto genético primario es la misma; sin embargo, las cadenas de oligosacáridos son diferentes.^{47,48} Comparada con la agalsidasa alfa, la agalsidasa beta contiene mayor número de residuos de manosa-6-fosfato que son requeridos para la introducción de la enzima exógena al interior de las células. Se ha observado, en cultivos celulares de fibroblastos humanos, que esta mayor cantidad de residuos de manosa se traduce en una mayor cantidad de enzima intracelular. La dosis recomendada de agalsidasa alfa y agalsidasa beta es de 0.2 mg/kg y 1.0 mg/kg cada dos semanas, respectivamente.

Actualmente, sólo la agalsidasa beta se encuentra aprobada para el tratamiento de la EF-A en Estados Unidos; sin embargo, en otros países de Europa y en México se dispone de ambas enzimas. La evaluación de la eficacia de ambos regímenes terapéuticos es difícil, ya que existen pocos estudios clínicos aleatorizados y los que existen miden diferentes desenlaces clínicos y/o bioquímicos. En un estudio clínico aleatorizado,⁴⁹ se evaluó la agalsidasa beta vs. placebo y se demostró beneficio evidente a favor de la TRE, al retrasar ésta la progresión de la enfermedad a nivel renal, cardíaco y cerebrovascular. Adicionalmente, la agalsidasa beta ha demostrado que aclara total-

mente el plasma, riñón, piel y corazón de la GL-3.^{50,51} Por otro lado, se ha documentado que una dosis reducida de agalsidasa alfa de 0.2 mg/kg cada dos semanas reduce los niveles de GL-3, pero no de forma significativa.⁵² A nivel cardíaco la agalsidasa alfa mostró una reducción sostenida de la masa ventricular izquierda después de cinco años de tratamiento, así como aumento de la fracción de acortamiento de la pared media después de tres años de tratamiento.⁵³

Respecto a la seguridad de la TRE, el evento adverso comúnmente informado fueron reacciones alérgicas leves al momento de la infusión. Se tiene bien documentada la inmunogenicidad a las proteínas de la TRE; sin embargo, no se cuenta con datos exactos de la incidencia de la formación de anticuerpos en respuesta a su administración. La discordancia en cuanto a la incidencia de presentación de anticuerpos podría estar relacionada a la variabilidad que existe en cuanto a los métodos de detección de los mismos en los diferentes estudios. Se considera que el desarrollo de estos anticuerpos está estrechamente relacionada con la presencia de actividad residual de la enzima α -galactosidasa A.⁵⁴ Se ha documentado que existe actividad cruzada completa de los anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa y beta.^{55,56}

Recientemente, Schaefer, *et al.*,⁵⁷ publicaron una revisión sistemática de la literatura sobre la TRE para la EF-A. Se evaluaron nueve estudios clínicos aleatorizados y 23 estudios abiertos. De los estudios aleatorizados, cuatro estudios evaluaban la agalsidasa beta y cinco de agalsidasa alfa. De los 23 estudios abiertos, 18 fueron en pacientes masculinos adultos, de los cuales 12 fueron con agalsidasa beta, cinco con agalsidasa alfa y uno evaluó ambas terapias. Sólo un estudio abierto con agalsidasa alfa estudió pacientes femeninas y cuatro pacientes pediátricos. Cabe destacar que existe una gran heterogeneidad entre los estudios, tanto en número de pacientes como en tiempo de seguimiento y eventos desenlaces a evaluar, lo cual dificulta la comparación en cuanto a efectividad de ambas terapias. Sin embargo, posterior a un estudio minucioso de la evidencia, los autores concluyeron que en los pacientes masculinos adultos la agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg aplicada cada dos semanas normaliza de forma completa los niveles de GL-3 en plasma, piel, riñón y corazón, y que la agalsidasa alfa sólo lo hace de forma parcial en los mismos tejidos. Con ello se concluye que la evidencia existente hasta el momento, en esta población, favorece de forma robusta a la TRE a base de agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg aplicada cada dos semanas. En cuanto a las pobla-

ciones especiales (pacientes femeninas y pediátricos) la evidencia no es contundente, ya que el poder estadístico de los estudios analizados es pobre por el bajo número de pacientes.

Actualmente, se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes el estudio de la Iniciativa Canadiense de la Enfermedad de Fabry;⁵⁸ uno de los objetivos de este estudio es comparar las dos enzimas disponibles, hoy día, a las dosis recomendadas. Para ello se está formando una cohorte incipiente de pacientes no previamente expuestos a la terapia de reemplazo enzimático, los pacientes de la cohorte se someten a una aleatorización en bloque, estratificados por género, para recibir una de las dos presentaciones de la enzima (agalsidasa alfa o beta). Una vez obtenidos los resultados de esta cohorte, se tendrá evidencia contundente de la efectividad de cada una de las terapias.⁵⁹

CONCLUSIONES

- La EF-A es una enfermedad de depósito lisosomal hereditaria, producida por el déficit de la enzima α -GAL que origina la acumulación progresiva de la GL-3 en diversas líneas celulares, principalmente miocitos cardiacos, células endoteliales, podocitos, pericitos y células corneales.
- Tiene una herencia ligada al cromosoma X, por lo cual la mayoría de los pacientes afectados son varones, aunque existen mujeres que padecen la enfermedad con igual gravedad.
- Existen variedades en la expresión clínica de acuerdo con la actividad residual de la enzima α -GAL. Los pacientes con la forma clásica tienen poco o nulo porcentaje de actividad enzimática, lo cual condiciona una afección más grave y con inicio temprano. Por otro lado, los pacientes con mayor actividad enzimática pueden manifestarse con enfermedad solamente a nivel renal o cardiaco.
- Debido a esta diversidad de formas de presentación, no se conoce con precisión la epidemiología de esta enfermedad.
- Actualmente, se encuentran disponibles la agalsidasa alfa y agalsidasa beta como TRE. En una revisión sistemática publicada recientemente se concluyó que la evidencia existente favorece claramente a la TRE a base de agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg aplicada cada dos semanas.

REFERENCIAS

1. Fabry J. Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis. *Arch Dermatol Syphilis* 1898; 43: 187-200.
2. Anderson WA. A case of angioqueratoma. *Br J Dermatol* 1898; 10: 113-7.

3. Pompen AWM, Ruiters M, Wyers HJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports. *Acta Med Scand* 1947; 1128: 234-55.
4. Sweeley CC. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963; 238: 3148-50.
5. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramide trihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 296: 1163-7.
6. Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1989; 102: 30-43.
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Cary WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
8. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31-40.
9. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407-11.
10. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794-6.
11. Spada M, Pagliardini S. Screening for Fabry disease in end stage nephropathies. *J Inher Metab Dis* 2002; 25(Suppl.): S113.
12. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, 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.
13. Nakao S, Kodoma C, Takenaka T, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a renal variant phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 801-7.
14. Linthorst GE, Hollark CE, Korevaar JC. A critical appraisal of screening of Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1581-4.
15. Bekri S, Enica A, Ghafari T, et al. Fabry disease in patients with end stage renal failure: the potential benefits of screening. *Nephrol Clin Pract* 2005; 101: 33-5.
16. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alfa-galactosidase a deficiency: Fabry disease. New York: McGraw-Hill; 2001, p. 3733-74.
17. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4859-63.
18. Mach L. Biosynthesis of lysosomal proenzymes in health and disease. *Biol Chem* 2002; 383: 751-6.
19. Ghosh P, Dahms NM, Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors: new twists in the tale. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 202-12.
20. Brady RO. Enzyme replacement for lysosomal disease. *Annu Rev Med* 2006; 57: 283-96.
21. De Graba T, Azhar S, Dignat-George F, Brown E. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000; 47: 229-33.
22. Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl. 2): S147-S149.
23. Kolodny EH, Pastores GM. Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl. 2): S150-S153.
24. Das AM, Naim HY. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking. *Adv Clin Chem* 2009; 49: 57-71.

25. Pastores GM, Lien YH. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl. 2): 130-3.
26. Schafer E, Baron K, Widmer U, Deegan P, Neumann HP, Sounder-Plassmann G. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. *Hum Mutat* 2005; 25: 412-8.
27. Whybra C, Kampann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry Disease: Clinical manifestation of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 715-24.
28. Vera-Sempere FJ, García A, Sánchez MA, et al. Nefropatía de células espumosas en mujer heterocigoto portadora de la enfermedad de Fabry. *Nefrología* 2002; 22: 287-92.
29. Desnik RJ, Brady R, Barraguer J, 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.
30. Torra R, Ballarin J. La enfermedad de Fabry. *Nefrología* 2003; 23(Supl. 1): 84-9.
31. Clarke J. Narrative Review: Fabry Disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 425-33.
32. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristic of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 184-92.
33. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from Fabry Outcome Survey. *Act Paediatr* 2006; 95: 86-92.
34. Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Thölen H. Angiokeratoma corporis diffusum: Fabry's disease. *Helv Med Act* 1967; 34: 67-83.
35. McDermot KD, Hokmes 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.
36. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural History of Fabry renal disease: influence of alfa-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002; 81: 122-38.
37. Van Loo A, Vanholder R, Madsen K, Praet M, Kint J, De Paeppe A, et al. Novel frameshift mutation in a heterozygous woman with Fabry disease and end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1996; 16: 352-7.
38. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestation and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769-75.
39. Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395-9.
40. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-93.
41. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, Mc Kenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407-11.
42. Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer D, Kustermann-Kuhn, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417: 449-55.
43. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52(4): 326-35.
44. Meroni M, Sessa A, Battini G, et al. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol* 1997; 7: 179-84.
45. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl. 2): 134-8.
46. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 21.
47. Lee K, Jin X, Zhang, Copertino L, Andrews IM, Baker-Malcolm J. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycopipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003; 13: 305-13.
48. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, Tajima Y, Kotani M, Ohshima T. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblast and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 51: 180-8.
49. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S. Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(2): 77-86.
50. Vedder AC, Breuning F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3): 319-25.
51. Thurberg BL, Byers HR, Grnater SR, et al. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease by repeated skin biopsies. *J Invest Dermatol* 2004; 122(4): 900-8.
52. Hughes DA, Elliott PM, Shah 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 (2): 153-8.
53. Metha A. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374(4): 1986-96.
54. Ohashi T, Sakuma M, Kitagawa T, et al. Influence of antibody formation on reduction of globotriaosylceramide in urine from Fabry patients during agalsidase beta therapy. *Mol Genet Metab* 2007; 92(3): 271-3.
55. Hollark CE, Donker-Koopman WE. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Inter* 2004; 66 (4): 1589-95.
56. Mengel E, Baron K, Kalkum G. Is there a neutralizing effect of antibodies against agalsidase alpha and beta? *Act Paediatr* 2007; 96(S455): 108.
57. Schafer R, Tylky-Szymanska, Hilz M. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. A systemic review of available evidence. *Drugs* 2009; 69(16): 2179-205.
58. Sirrs S, Clarke JTR, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, Sinasa DS, West ML. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 99: 367-73.
59. Sirrs S. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab* 2010; 99(4): 367-73.

Reimpresos:

Dra. Olyнка Vega-Vega

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
 Salvador Zubirán
 Vasco de Quiroga Núm. 15
 Col. Sección XVI, Tlalpan
 14080, México, D.F.
 Tel.: (52-55) 5487-0900 Ext. 2524
 Fax: (52-55) 5655-0382
 Correo electrónico: olynkavega@hotmail.com

Recibido el 2 de febrero de 2010.
 Aceptado el 14 de septiembre de 2010.