



DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i5.3593](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.3593)

## Evolución tórpida de enfermedad de Fabry en tratamiento con agalsidasa alfa: Presentación de un caso.

**Estefania Lara Hernandez**

[fanylopez797979@gmail.com](mailto:fanylopez797979@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9758-5364>

**José Emmanuel Hernández Moreno**

[emmanuelhdez97@outlook.com](mailto:emmanuelhdez97@outlook.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3725-4138>

**Jair Cruz Herrera**

[jair.cruz97@outlook.com](mailto:jair.cruz97@outlook.com)

<https://orcid.org/0000-0003-4530-6970>

**Víctor Manuel Pérez Parrilla**

[victorparrilla97@gmail.com](mailto:victorparrilla97@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-7066-4617>

Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina

Minatitlán-México

## RESUMEN

La enfermedad de Fabry se caracteriza por la ausencia de actividad de la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A, lo cual provoca que los glucolípidos, los cuales deberían ser descompuestos, se acumulen en los lisosomas de las células de diversos tejidos en el cuerpo ocasionando los signos y síntomas característicos de esta patología. La gravedad de la enfermedad depende del nivel de mutación del gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A, lo cual va de la mano con la edad de presentación de los síntomas, si tenemos presencia de una gran mutación, tendremos un inicio más temprano de la misma. Para las mujeres es más frecuente que el curso de este padecimiento sea asintomático, en su mayoría actúan como transmisoras de la enfermedad de Fabry, por el contrario, tiene predilección hacia los hombres. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son angioqueratomas, acroparestesias, anhidrosis, córnea verticilada y en casos de fallecimiento, se relacionan con insuficiencia renal por el fallo renal progresivo que ocasiona, insuficiencia cardíaca o enfermedad cerebrovascular. Esta deficiencia no tiene cura, pero podemos frenar su avance, para ello se han desarrollado dos tratamientos principales: el primero la sustitución enzimática con agalsidasa beta y el segundo con agalsidasa alfa, del cual evaluaremos su efectividad en un paciente con enfermedad de Fabry en comparación a estudios con el tratamiento de reemplazo enzimático con agalsidasa beta

**Palabras clave:** *Enfermedad de Fabry; Agalsidasa; reemplazo enzimático; eficacia clínica; cromosoma X.*

Correspondencia: [fanylopez797979@gmail.com](mailto:fanylopez797979@gmail.com)

Artículo recibido: 10 septiembre 2022. Aceptado para publicación: 10 octubre 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Lara Hernandez , E., Hernández Moreno, J. E., Cruz Herrera , J., & Pérez Parrilla, V. M. (2022). Evolución tórpida de enfermedad de Fabry en tratamiento con agalsidasa alfa: Presentación de un caso. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(5), 5559-5567. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i5.3593](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.3593)

## Torpid evolution of Fabry disease in treatment with agalsidase alfa: A case report.

### ABSTRACT

Fabry disease is characterized by the absence of activity of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase A, which causes glycolipids, which should be broken down, to accumulate in the lysosomes of the cells of various tissues in the body, causing the signs and characteristic symptoms of this pathology. The severity of the disease depends on the level of mutation of the  $\alpha$ -galactosidase A gene, which goes hand in hand with the age at presentation of symptoms, if we have a large mutation, we will have an earlier onset of it. For women, it is more frequent that the course of this condition is asymptomatic, most of them function as transmitters of Fabry disease, on the contrary, it has a predilection towards men. The most frequent clinical manifestations are angiokeratomas, acroparesthesias, anhidrosis, whorled cornea and in cases of death, they are related to kidney failure due to the progressive kidney failure it causes, heart failure or cerebrovascular disease. There is no cure for this deficiency, but we can stop its progress. For this purpose, two treatments have been developed: the first is enzyme replacement with agalsidase beta and the second with agalsidase alfa, whose effectiveness we will evaluate in a patient with Fabry disease compared to studies with enzyme replacement therapy with agalsidase beta.

**Keywords:** *Fabry disease, agalsidase; enzyme replacement; clinical efficacy; X chromosome.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) (OMIM 301500) es un trastorno lisosomal poco frecuente, ligado al cromosoma X, la cual es causada por variantes patogénicas en el gen GLA que codifica la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), incluidas mutaciones puntuales (83,4 %), mutaciones de sentido erróneo (50 %), mutaciones sin sentido (29,2 %), mutaciones de cambio de marco (16,6 %) y corte y empalme (4,2%). (Ortiz, A, et al.,2018; Ortiz, J. F, et al., 2021)

El mecanismo fisiopatológico subyacente aún no se conoce por completo, sin embargo se conoce que la actividad de  $\alpha$ -Gal A ausente o deficiente da como resultado la acumulación de glucoesfingolípidos, predominantemente globotriaosilceramida (Gb3) y su derivado globotriaosilesfingosina (liso-Gb3) en fluidos corporales y una variedad de tejidos, incluidos el riñón, el corazón y los sistemas nerviosos central y periférico; causando un daño progresivo a los órganos implicados, así como efectos adversos potencialmente mortales y un riesgo aumentado de muerte prematura. (Ortiz, A, et al.,2018; Lee, C. L, et al., 2022)

Existen dos fenotipos; el "clásico", el cual generalmente se manifiesta durante la niñez, progresando en la edad adulta a complicaciones potencialmente mortales, calidad de vida obstaculizada y esperanza de vida reducida y el fenotipo de inicio tardío, el cual exhibe principalmente manifestaciones cardíacas, que aparecen más tarde en la vida (Germain, D. P, et al.,2022)

Esta condición no tiene distinción racial o étnica. Su prevalencia se estima en general en 1:17 000 - 1:117 000. La prevalencia del fenotipo de EF clásico es de 1:22 000 a 1:40 000 en hombres, mientras que el fenotipo de EF de inicio tardío se asocia con una prevalencia masculina de 1:1000 a 1:3000 y de 1:6000 a 1:40 000 en mujeres. En México no hay estudios de prevalencia de la EF, probablemente por su baja incidencia y por la dificultad diagnóstica que esta implica. Los hombres presentan una forma más grave de la enfermedad en comparación de las mujeres (Ortiz, J. F, et al., 2022; Pérez-Jovel E, et al., 2022)

El diagnóstico de EF se basa en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y puede confirmarse mediante la medición de la actividad enzimática, la identificación de la acumulación de glucoesfingolípidos y estudios de variantes genéticas patogénicas. A pesar de presentar signos y síntomas peculiares que comienzan en la infancia, los retrasos en el diagnóstico de la EF son lamentablemente muy comunes, con un retraso diagnóstico medio de 10 a 20 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo, con una edad media de diagnóstico de 29 años. (Curiati, Marco A, et al., 2017)

La sospecha clínica de EF comienza con la identificación de signos y síntomas característicos como dolor neuropático, angioqueratomas, opacidades oftalmológicas (es decir, córnea verticillata y cataratas), anhidrosis o hipohidrosis, intolerancia al ejercicio, calor o frío, trastornos gastrointestinales (es decir, distensión, diarrea y dolor abdominal), miocardiopatía hipertrófica progresiva inexplicada (en hombres > 30 años y mujeres > 40 años), terapia de reemplazo enzimático (TRE) a edad temprana o ictus en pacientes menores de 50 años sin factores de riesgo cardiovascular junto con antecedentes familiares de EF y familias con alta prevalencia de enfermedad renal, miocardiopatía o encefalopatía isquémica (Hsu, T. R, et al., 2018)

Una vez que surge la sospecha diagnóstica de EF, la confirmación se realiza mediante pruebas de laboratorio. La detección de la deficiencia en la actividad de  $\alpha$ -Gal A en los leucocitos se erige como el estándar de oro para el diagnóstico en hombres. Los niveles de enzimas en los hombres en el fenotipo clásico generalmente están por debajo del 1 % de lo normal, mientras que los niveles pueden variar entre el 1 y el 20 % en los pacientes con fenotipo de inicio tardío. En las mujeres, la actividad de  $\alpha$ -Gal A puede ser normal debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X; por lo tanto, el diagnóstico en casos sospechosos debe confirmarse mediante la demostración de la presencia de variantes patogénicas causantes de la enfermedad en el gen GLA mediante análisis genético. El examen histopatológico de las muestras de biopsia renal es de gran importancia para proporcionar evidencia de EF cuando las pruebas genéticas revelan nuevas variantes (Germain, D. P, et al., 2022)

Actualmente, la terapia de reemplazo enzimático y la terapia con chaperonas son las dos modalidades terapéuticas disponibles clínicamente para el tratamiento de la EF, mientras que otras alternativas como la terapia de reducción de sustrato, la terapia basada en ARNm y la terapia génica están en desarrollo. (Ezgu, F, et al., 2022)

La TRE, la primera opción terapéutica específica de la enfermedad aprobada para pacientes con EF sigue siendo el pilar del tratamiento para la mayoría de los pacientes, ya que se asocia con una mejor calidad de vida del paciente y un empeoramiento de la función renal estabilizada. La terapia con chaperonas, aprobada recientemente, estabiliza la enzima endógena en pacientes con variantes patogénicas susceptibles para aumentar la actividad enzimática (Felis, A, et al., 2019)

Los pacientes deben recibir recomendaciones generales, como dejar de fumar, aumentar los ejercicios aeróbicos, una dieta saludable para el corazón y el tratamiento de la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia. Sin embargo, ningún ensayo muestra beneficios sustanciales de esas mediciones en la morbilidad/mortalidad específica de la EF. (Acharya, D et al., 2015)

Los pacientes que padecen EF tienen una menor calidad de vida en comparación con las personas sanas. El dolor neuropático, la anhidrosis, la enfermedad renal en etapa terminal y la edad avanzada son predictores de una menor calidad de vida. Los síntomas depresivos, el dolor y los trastornos del sueño se observan con frecuencia y se asocian con la gravedad de la enfermedad e interfieren con la calidad de vida. (Paim-Marques, L, et al., 2022)

A continuación, se presenta un caso clínico de un paciente masculino, originario de Minatitlán, Veracruz México. Que fue diagnosticado con enfermedad de Fabry, hasta la segunda década de su vida, actualmente recibe terapia de reemplazo enzimático y en quien se ha mantenido una adecuada evolución y mejoría de su sintomatología con agalsidasa beta.

#### **PRESENTACION DEL CASO CLINICO:**

Masculino de 20 años, quien dentro de los antecedentes destaca hipertensión arterial esencial por vía materna y diagnóstico de enfermedad de Fabry; un hermano de 29 años con diagnóstico de enfermedad de Fabry a los 26 años con daño a órgano blanco y datos de insuficiencia renal, bajo esquema terapéutico con reemplazo enzimático (agalsidasa alfa).

Como expresión patológica inicial presentó dermatosis en codos, consistente en lesiones petequiales, bilaterales y simétricas, consideradas en un primer momento como prurigo por insectos durante la adolescencia; se evidencia su presencia en tórax y abdomen, dando lugar a biopsia de piel a los 18 años, concluyendo en diagnóstico histopatológico de angioqueratomas.

Debido a la alta sospecha de enfermedad de Fabry, se profundiza en estudios a objetivar daño orgánico y se evidencia proteinuria de 1 800 mg/día. Se realiza biopsia renal y determinación de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A en gota de sangre en papel filtro. Mostró una notable disminución de la enzima, siendo el valor hallado 0.09 nmol/h/L (valor normal  $\geq$  4.0 nmol/h/L). El diagnóstico se confirma.

A los 19 años, tras análisis del Grupo de Expertos en Enfermedades Lisosomales (GEEL), se determina el inicio de TRE con base en agalsidasa alfa (Replagal®) a dosis de 0.2 mg/kg en infusión intravenosa, una vez cada 15 días. Además de tratamiento con IECAs.

En el seguimiento del caso a un año de inicio de tratamiento, se observó incremento del dolor neuropático en articulaciones de manos, pies y grandes articulaciones de las extremidades, los angioqueratomas presentaron un aumento en la superficie corporal del 15% con predominio en tórax y abdomen. Desde el punto de vista bioquímico, la determinación de proteínas en orina demostró incremento a 12 300 mg/día. Y desde el punto de vista clínico no mostró fluctuaciones del comportamiento hemodinámico.

## DISCUSIÓN

Como mencionamos anteriormente, la enfermedad de Fabry es una patología hereditaria ligada al cromosoma X, causada por una actividad deficiente la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, esta enfermedad representa un reto diagnóstico debido a que generalmente es un diagnóstico por exclusión, y por tanto muchas veces se llega al diagnóstico certero cuando la enfermedad ya ha progresado significativamente.

En el caso presentado tenemos a un paciente el cual fue tratado con la terapia de sustitución enzimática a base de agalsidasa alfa (Replagal®) a dosis de 0.2 mg/kg en infusión intravenosa, una vez cada 15 días. Sin embargo, no mostró mejoría con este tratamiento y su función renal fue deteriorándose progresivamente, se decidió cambiar su esquema de tratamiento a una terapia de reemplazo enzimático con Agalsidasa Beta, con la cual en el seguimiento a largo plazo mostró una mejoría evidente y con la cual se ha mantenido estable hasta la fecha.

Actualmente existen distintas terapias para el adecuado tratamiento de los pacientes con esta patología el cual va centrado a la terapia de sustitución enzimática principalmente con el propósito de evitar o eliminar los depósitos de Gb3. En el año 2003, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó la terapia de sustitución enzimática mediante el uso de la terapia de sustitución de la enzima recombinante agalsidasa  $\beta$ , sin embargo, en Europa se aprobó también el uso de agalsidasa  $\beta$  y agalsidasa  $\alpha$  en agosto del 2001. (Esquivel-Zúñiga, R., Ramírez-Rojas, A.C., 2015)

La terapia de sustitución enzimática utilizada actualmente está basada en el descubrimiento en el cual las células pueden integrar la enzima del medio extracelular para emplearla en su metabolismo natural. (Bernardes, T. P, et al., 2020)

En el 2015 se publicó un estudio donde se extrajeron datos de 740 pacientes portadores de la enfermedad de Fabry bajo consentimiento informado los cuales fueron seguidos por al menos 5 años, el cual se comparó con pacientes que no habían recibido tratamiento, y tuvo como resultado que los pacientes que habían sido tratados con Agalsidasa alfa demostraron una disminución más lenta de la función renal, así como una progresión más lenta de la hipertrofia ventricular izquierda. Se observó también que los pacientes con tratamiento tenían una mediana de supervivencia estimada en pacientes masculinos de 77-5 años versus 60 años en pacientes que no habían sido tratados con la terapia de reemplazo enzimático. Por lo tanto, se concluyó

que el tratamiento pareció que retrasaba el inicio de la morbilidad y mortalidad. (Beck, M, et al., 2015)

Actualmente existen dos enzimas recombinantes, la agalsidasa alfa, producida en fibroblastos humanos y la agalsidasa beta. Se ha cuestionado en varias ocasiones cuál de las dos enzimas recombinantes es la mejor para el paciente sin embargo no existe mucha información en la literatura donde comparen la efectividad de cada una de ellas, en el caso de nuestro paciente mejoró con la administración de la terapia de reemplazo enzimático con Agalsidasa Beta.

En un artículo publicado en el 2005 se comparó la efectividad entre estas dos enzimas y se concluyó que la administración de ambas enzimas provocó aumento en la actividad de agalactosidasa en células Fabry humanas y tejidos de ratón. No obstante, la actividad enzimática aumentó en cultivos de fibroblastos, riñones, corazón y bazo, en pacientes tratados con agalsidasa beta que para la agalsidasa alfa. (Sakuraba, H, et al., 2006)

Así mismo se realizó otro estudio de cohorte donde se incluyeron 387 pacientes de las cuales 192 fueron mujeres, así mismo 248 pacientes recibieron tratamiento con agalsidasa alfa, y se pudo observar que se presentó una disminución en plasma de LysoGb3 mayor después del tratamiento con Agalsidasa beta en comparación con Agalsidasa alfa, de igual forma se observó una reducción de la masa del ventrículo izquierdo con el agalsidasa beta, sin embargo el Tratamiento con agalsidasa beta a mayor dosis comparada con agalsidasa alfa no resaltó diferencia significativa en los eventos clínicos, que ocurrieron sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad avanzada. (Arends, M, et al., 2018)

A partir de estas comparaciones retrospectivas de los datos proporcionados y la literatura publicada propugnan los beneficios a largo plazo de la terapia de sustitución enzimática con agalsidasa alfa o beta para el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

## CONCLUSIONES

Se debe prestar atención a los datos clínicos y bioquímicos del paciente y sospechar en esta entidad rara para evitar o retrasar la progresión de la enfermedad sobre todo en la afectación renal y la miocardiopatía así como administrar de manera efectiva y temprana la terapia de sustitución enzimática como pilar del tratamiento para esta patología de las cuales no se encontró una diferencia significativa ya sea alfa o beta ambas disminuyen significativamente la morbilidad y mortalidad de los pacientes y su progresión clínica.

## LISTA DE REFERENCIAS

1. Ortiz, A., Germain, D. P., Desnick, R. J., Politei, J., Mauer, M., Burlina, A., Eng, C., Hopkin, R. J., Laney, D., Linhart, A., Waldek, S., Wallace, E., Weidemann, F., & Wilcox, W. R. (2018). Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular genetics and metabolism*, 123(4), 416–427. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
2. Ortiz, J. F., Parwani, J., Millhouse, P. W., Eissa-Garcés, A., Hassen, G., Cuenca, V. D., Alzamora, I. M., Khurana, M., Herrera-Bucheli, D., Altamimi, A., Atoot, A., & Cueva, W. (2021). Prevalence of Fabry Disease in Patients With Cryptogenic Strokes: A Systematic Review. *Cureus*, 13(11), e19358. <https://doi.org/10.7759/cureus.19358>
3. Lee, C. L., Lin, S. P., Niu, D. M., & Lin, H. Y. (2022). Fabry Disease and the Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Left Ventricular Hypertrophy (LVH) Improvement: A Review and Meta-Analysis. *International journal of medical sciences*, 19(1), 126–131. <https://doi.org/10.7150/ijms.66448>

4. Germain, D. P., Levade, T., Hachulla, E., Knebelmann, B., Lacombe, D., Seguin, V. L., Nguyen, K., Noël, E., & Rabès, J. P. (2022). Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease. *Clinical genetics*, 101(4), 390–402. <https://doi.org/10.1111/cge.14102>
5. Ortíz, J. F., Solís, M. B., Ali, S. S., Khurana, M., Moncayo, J. A., Kothari, N. Y., Alzamora, M., Eissa-Garces, A., Patel, G., Monteros, G. A., Sen, M., & Quiñonez, J. (2022). Pulvinar Sign, Stroke and Their Relationship with Fabry Disease: A Systematic Review and Metanalysis. *Neurology international*, 14(2), 497–505. <https://doi.org/10.3390/neurolint14020041>
6. Pérez-Jovel E, Cano-Nigenda V, Manrique-Otero D, et al. (2022) Enfermedad de Fabry y Enfermedad Vascular Cerebral. *Arch Neurocienc*; 27(1), 29-38. <https://doi.org/10.31157/an.v27i1>
7. Curiati, Marco A. et al. (2017), The Challenge of Diagnosis and Indication for Treatment in Fabry Disease. *J. inborn errors metab Screen*, 5(1) 1-7. <https://doi.org/10.1177/2326409816685735>
8. Hsu, T. R., & Niu, D. M. (2018). Fabry disease: Review and experience during newborn screening. *Trends in cardiovascular medicine*, 28(4), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.10.001>
9. Germain, D. P., Altarescu, G., Barriales-Villa, R., Mignani, R., Pawlaczyk, K., Pieruzzi, F., Terry, W., Vujkovic, B., & Ortiz, A. (2022). An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism*, 137(1-2), 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010>
10. Ezgu, F., Alpsoy, E., Bicik Bahcebasi, Z., Kasapcopur, O., Palamar, M., Onay, H., Ozdemir, B. H., Topcuoglu, M. A., & Tufekcioglu, O. (2022). Expert opinion on the recognition, diagnosis and management of children and adults with Fabry disease: a multidisciplinary Turkey perspective. *Orphanet journal of rare diseases*, 17(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02215-x>
11. Felis, A., Whitlow, M., Kraus, A., Warnock, D. G., & Wallace, E. (2019). Current and Investigational Therapeutics for Fabry Disease. *Kidney international reports*, 5(4), 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.11.013>
12. Acharya, D., Doppalapudi, H., & Tallaj, J. A. (2015). Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Cardiac electrophysiology clinics*, 7(2), 283–291. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.03.014>
13. Paim-Marques, L., de Oliveira, R. J., & Appenzeller, S. (2022). Multidisciplinary Management of Fabry Disease: Current Perspectives. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 15, 485–495. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S290580>
14. Esquivel Zúñiga, R., y Ramírez Rojas, A.C. (2015). Enfermedad de Fabry y dolor neuropático. *Revista Médica De Costa Rica Y Centroamérica*, 72(615), 243 – 248.
15. Bernardes, T. P., Foresto, R. D., & Kirsztajn, G. M. (2020). Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* (1992), 66Suppl 1(Suppl 1), s10–s16.
16. Beck, M., Hughes, D., Kampmann, C., Larroque, S., Mehta, A., Pintos-Morell, G., ... Fabry Outcome Survey Study Group. (2015). Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme



replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 3, 21–27.

17. Sakuraba, H., Murata-Ohsawa, M., Kawashima, I., Tajima, Y., Kotani, M., Ohshima, T., ... Itoh, K. (2006). Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *Journal of Human Genetics*, 51(3), 180–188.
18. Arends, M., Biegstraaten, M., Wanner, C., Sirrs, S., Mehta, A., Elliott, P. M., ... Hollak, C. E. M. (2018). Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *Journal of Medical Genetics*, 55(5), 351–358.