

Programa de detección de enfermedad de Fabry desde la consulta de enfermería nefrológica

María José Arribas Núñez - José A. Herrero Calvo - Carmen Juárez Serrano

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Señora Directora:

La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por el déficit del enzima lisosomal α -galactosidasa A (α -GAL A). Este déficit origina el depósito de glicosfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida (GL 3) en el endotelio vascular y en otros tejidos corporales^{1,2}. Es una enfermedad progresiva que se transmite de forma recesiva y ligada al cromosoma X, de tal manera que afecta a varones mientras que las mujeres son portadoras. Sólo un 1% de las mujeres portadoras desarrollan formas severas de la enfermedad debido a la inactivación al azar de uno de los cromosomas X (conocido como efecto Lyon).

La enfermedad de Fabry puede afectar a cualquier persona independientemente de su raza siempre que tenga el gen defectuoso, por lo tanto, si un miembro de la familia padece la enfermedad es probable que otros también la tengan o la desarrollen. No obstante, existe una gran variabilidad en el fenotipo, incluso dentro de una misma familia. La intensidad o

grado de los síntomas va a depender en gran parte de la actividad residual de la enzima α -GAL A¹⁻³.

Se conocen tres formas o variantes de la enfermedad:

Variante clásica: se caracteriza por el déficit absoluto o inferior a un 1% de la enzima. En esta forma las manifestaciones son multisistémicas. Comienzan en la infancia (3-4 años) y alcanzan una afectación severa en la tercera o cuarta etapa de la vida. Caracterizada por:

- Afectación renal: proteinuria e insuficiencia renal progresiva
- Afectación cardíaca: hipertrofia ventricular izquierda (HVI), alteraciones en el ritmo, cardiopatía isquémica
- Afectación cutánea: angioqueratomas (a menudo son el primer síntoma del diagnóstico), hipo o anhidrosis
- Afectación del sistema nervioso central: accidentes cerebrovasculares prematuros, acroparestesias y "crisis de Fabry" (episodios de dolor intenso que pueden durar desde unos minutos a varios días), vértigos
- Afectación ocular: córnea verticilata (patrón en forma de estrella en la córnea), cataratas.
- Síntomas derivados de la afectación de otros órganos

Variante cardíaca: se produce por un déficit parcial de la enzima α -GAL A (entre el 1% y el 30%). Se

Correspondencia:
María José Arribas Núñez
Consultas Externas. Nefrología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos s/n
28040 Madrid
e-mail: mjosearribas@hotmail.com

caracteriza por HVI de comienzo tardío (más de 40 años).

Variante renal: se produce también por un déficit enzimático parcial (1-30%). Se caracteriza por proteinuria e insuficiencia renal progresiva de comienzo tardío. En el riñón se producen depósitos de GL 3 en los podocitos, mesángio, endotelio del capilar glomerular, epitelio tubular, células endoteliales y células intersticiales. Los depósitos son progresivos y conducen a una glomeruloesclerosis.

Hay formas mixtas cardiorrenales que se manifiestan como HVI severa más insuficiencia renal progresiva. Las variantes cardíaca y renal (defectos parciales) se caracterizan porque no suelen tener manifestaciones extrarrenales o extracardíacas de la enfermedad, y existe la sospecha de que muchos de estos pacientes no son diagnosticados nunca de dicha enfermedad.

Se conoce que la incidencia de la forma clásica es de 1/40.000-1/60.000 varones nacidos⁴, pero se desconoce la incidencia de las formas incompletas tanto en varones como en mujeres, y por tanto, no es bien conocida la prevalencia de la enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Mientras que los registros europeos⁵ y americanos⁶ dan una prevalencia muy baja de diagnóstico de la enfermedad de Fabry en pacientes en TRS (0,018 % y 0,016 % respectivamente), estudios dirigidos para el diagnóstico de la enfermedad en pacientes sometidos a tratamiento dialítico han demostrado una prevalencia muy superior. Cuando en el screening de varones en diálisis se emplea el método de determinación de la actividad α -GAL A mediante fluorescencia en filtro de papel, se observa una prevalencia en torno al 0,25%⁷⁻⁹, y cuando se emplea la cuantificación de la actividad enzimática en plasma o en leucocitos se estima que es del 0,45-1,2%¹⁰⁻¹³, que supone una prevalencia entre 25 y 75 veces mayor que los registros oficiales. Esto demuestra que un gran número de pacientes con enfermedad de Fabry y afectación renal no son diagnosticados.

En nuestro conocimiento no existe ningún estudio que haya analizado la prevalencia de la enfermedad de Fabry en pacientes con ERC no sometidos a TRS. Consideramos que el diagnóstico precoz en estos pacientes tiene una gran importancia por varias razo-

nes. En primer lugar, posibilita la aplicación de un tratamiento de reemplazamiento enzimático precoz a estos pacientes para evitar la progresión de la enfermedad, y además permite realizar un estudio del árbol genealógico familiar que conduzca al diagnóstico precoz y consejo genético.

Objetivos

Objetivo principal

- Conocer la prevalencia de la enfermedad de Fabry en pacientes con ERC y que no estén incluidos en programa de TRS

Objetivos secundarios

- Facilitar el diagnóstico precoz de los pacientes con enfermedad de Fabry y con manifestaciones renales
- Ofrecer consejo genético a las familias de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Fabry

PACIENTES Y MÉTODOS

Criterios de inclusión: el estudio va dirigido solamente a varones con ERC grado 1-5 según las guías NKF-DOQUI, atendidos en la consulta externa de Nefrología y no sometidos a TRS que presenten proteinuria (definida como mayor de 300 mg en 24 horas).

Criterios de exclusión: varones con diagnóstico histológico confirmado distinto a enfermedad de Fabry, y pacientes con enfermedad hereditaria (poliquistosis renal).

Se trata de un estudio prospectivo realizado en un hospital de tercer nivel, con una población de referencia de 650.000 habitantes. El muestreo total de pacientes con criterio de inclusión en el programa fue de 86, en un periodo de tiempo comprendido entre marzo-05 y abril-06.

Como método inicial se determinó la actividad de la enzima α -GAL A en plasma. La toma de muestras se realiza mediante técnica de punción endovenosa, en que se extraen 10 c.c. de sangre en un tubo con EDTA, que se mantiene en frío hasta su envío al laboratorio antes de los 30 minutos de su extracción. El tubo irá etiquetado con el nombre del centro hospi-

talario, iniciales del paciente, fecha de nacimiento y fecha de extracción. Se centrifuga inmediatamente la sangre para separar el plasma de la fracción celular. A continuación se congelan las muestras a temperaturas entre -20°C y -80°C hasta su procesamiento.

En los pacientes cuyo estudio enzimático sea de alta sospecha (actividad α -GAL A menor de 35%) se realizará el estudio genético, para lo cual el paciente debe firmar un consentimiento informado necesario para cualquier autorización en el análisis del material genético (se hará por duplicado). Se debe solicitar la prueba genética mediante un documento de solicitud. Se realiza extracción de una muestra de sangre venosa periférica de 10 c.c. en un tubo con EDTA. El tubo irá etiquetado con el nombre del centro hospitalario, las iniciales del paciente y la fecha de extracción. Con dicho tubo se envía el consentimiento informado y el documento de solicitud al laboratorio correspondiente.

Resultados

De los 86 pacientes sometidos al estudio, 1 paciente (1,16%) registró en el análisis de α -GAL A en plasma una actividad enzimática de 12,22%. En el estudio genético se comprobó la mutación S238N en el exón 5, lo que confirma el diagnóstico de la enfermedad de Fabry en este paciente.

Descripción del paciente. Varón de 75 años de edad remitido a la consulta externa de Nefrología desde el Servicio de Cardiología para el estudio de insuficiencia renal y proteinuria.

Antecedentes personales: hipertensión arterial de 20 años de evolución, historia de cardiopatía con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) detectada hace 19 años, implantación de marcapasos endocavitario por episodios sincopales recurrentes con bloqueo aurículo-ventricular completo, diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada un año antes y controlada sólo con dieta.

Antecedentes familiares:

- Madre fallecida a los 67 años de edad de accidente cerebro vascular
- Hermano fallecido a los 10 años de edad (se desconoce la causa)

- Hermano fallecido a los 65 años de edad con cardiopatía e insuficiencia renal crónica de etiología no filiada en programa de hemodiálisis en otro centro, con alta sospecha de padecer enfermedad de Fabry con afectación mixta cardiorrenal de manera similar al paciente descrito
- Hermana fallecida a los 80 años de edad por accidente cerebro vascular.

Cuando el paciente fue visto en la consulta de Nefrología refería: nicturia de 1-3 veces desde hace años, edemas y astenia. En las exploraciones complementarias destaca creatinina sérica de 2.5 mg/dl, aclaramiento de creatinina 27.9 ml/min y filtrado glomerular estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 27.6 ml/min, y proteinuria de 3,6 g en 24 horas.

Descripción del estudio familiar. En todos los familiares vivos se realizó estudio enzimático y genético. El estudio retrospectivo de la historia clínica del hermano fallecido a los 65 años de edad mostró alta sospecha de padecer enfermedad de Fabry (no tuvo descendencia). La hermana fallecida, con seguridad era portadora de la enfermedad dado que el estudio de sus hijos ha demostrado que uno de ellos tiene la enfermedad de Fabry.

Los familiares en los que se ha demostrado la mutación fueron:

- Una hija de 39 años de edad con un 55,16% de actividad residual de α -GAL A, asintomática y sin HVI en ecocardiograma
- Una hija de 34 años de edad con un 58,25% de actividad residual de α -GAL A, asintomática y sin HVI en ecocardiograma
- Un sobrino de 58 años de edad con un 10,64% de actividad residual de α -GAL A, asintomático, con HVI leve en el ecocardiograma, con creatinina 1.3 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 78,8 ml/min/1.73 m² y sin proteinuria. Este paciente tiene una hija de 29 años de edad con un 67,71% de actividad enzimática residual, asintomática y sin HVI en ecocardiograma

En todos los pacientes positivos de enfermedad de Fabry en esta familia (varones afectos y mujeres portadoras) se realizó consejo genético.

Conclusiones

1. El establecimiento de un programa de detección de enfermedad de Fabry en la consulta de Nefrología, permite diagnosticar la enfermedad que de otra manera pudiera pasar desapercibida en estos pacientes
2. La prevalencia de enfermedad de Fabry en los pacientes con ERC es superior a la descrita en los registros de pacientes en diálisis americanos y europeos
3. El diagnóstico de la enfermedad de Fabry en los pacientes con ERC posibilita la aplicación de tratamiento enzimático precoz
4. Posibilidad de realización de un adecuado consejo genético familiar

Bibliografía

1. Desnick RJ, Brady R, Barraguer 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: 338-346.
2. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 87-95.
3. Nakao S, Takenata 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: 288-193.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Cary WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
5. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995: Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 7): S4-S20.
6. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Rutherford R, Pastores GM, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61: 249-255.
7. Spada M, Pagliardini S. Prevalence and characteristics of Fabry disease in Nephrology: A lesson from the screening of 6378 male patients on dialysis. 4th European Round Table on Fabry Disease. Munich, October 2003.
8. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW. A critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1581-1584.
9. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtlander T, Auinger M, et al. Results of a Nationwide Screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1323-1329.
10. Walters BAJ, Prichard M, McCardle H. Prevalence of reduced plasma galactosidase activity in a cohort of male patients on hemodialysis in the United States. Annual Clinical Genetics Meeting, New Orleans, March 2002.
11. Utsumi K, Kase R, Takata T, Sakuraba H, Matsui N, Saito H, et al. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 49-51.
12. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 801-807.
13. Yanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, et al. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2005; 64: 281-287.