

---

## Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina.



***Autores: Politei J, Aiziczon D, Aguilar M, Alberton V, Alonso S, Amoreo O, Andrade L, Antongiovanni N, Arán MN, Arce P, Barán M, Bevione P, Biaiñ ME, Cabrera G, Chain J, Chiurchiu C, Cicerán A, Compte G, Cutrona R, De Arteaga J, Di Maio S, Di Pietrantonio S, Durand C, Fainboim A, Fernandez A, Figueredo H, Figueroa R, Frabasil J, Gaité J, Galarza M, Gomez Pizarro F, Guelbert N, Heguilen R, Jaurretche S, Kidd S, Lucca S, Luna M, Luna P, Marin I, Martinez A, Martinez L, Mazo G, Muraro J, Nieto E, Noli D, Ojeda P, Palacios C, Perez de Arenaza D, Pernasetti M, Perretta F, Raskovsky V, Recchia L, Risolo A, Rosa Diez G, Schenone AB, Toniolo F, Trimarchi H, Vazquez Durand M, Vidoni J.***



## RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY EN ARGENTINA.

Autores:

Politei J1, Aiziczon D2, Aguilar M3, Alberton V4, Alonso S5, Amoreo O6, Andrade L7, Antongiovanni N8, Arán MN9, Arce P10, Barán M11, Bevione P12, Biaiñ ME13, Cabrera G14, Chain J15, Chiurchiu C16, Cicerán A17, Compte G18, Cutrona R19, De Arteaga J20, Di Maio S21, Di Pietrantonio S22, Durand C23, Fainboim A24, Fernandez A25, Figueredo H26, Figueroa R27, Frabasil J28, Gaité J29, Galarza M30, Gomez Pizarro F31, Guelbert N32, Heguilen R33, Jaurretche S34, Kidd S35, Lucca S36, Luna M37, Luna P38, Marin I39, Martinez A40, Martinez L41, Mazo G42, Muraro J43, Nieto E44, Noli D45, Ojeda P46, Palacios C47, Perez de Arenaza D48, Pernasetti M49, Perretta F50, Raskovsky V51, Recchia L52, Risolo A53, Rosa Diez G54, Schenone AB55, Toniolo F56, Trimarchi H57, Vazquez Durand M58, Vidoni J59.

1:Departamento de Neurología. Fundación para el estudio de las enfermedades neurometabólicas. FESEN, Buenos Aires. 2:Centro de diálisis. General Madariaga, Buenos Aires. 3:Servicio de Pediatría. Hospital de la Madre y el Niño. La Rioja. 4:Servicio de patología. Hospital El Cruce. Buenos Aires 5:Servicio de Nefrología. Hospital Angel Padilla. Tucumán 6:Servicio de Nefrología pediátrica. Hospital El Cruce. Buenos Aires. 7:Servicio Nefrología. Hospital Churruca Visca. Nefrología Argentina Agrupación de Colaboración. Buenos Aires. 8:CIEEL Instituto de Nefrología. Clínica Pergamino, Buenos Aires. 9:Servicio de Nefrología. Hospital Juan Fernandez, Buenos Aires. 10:Hospital Regional de Concepción. Tucumán. 11:Servicio de Cirugía. Hospital El Cruce. Buenos Aires. 12:Servicio de Nefrología. FME Pilar. Buenos Aires. 13:Servicio Nefrología, Unidad de diálisis. CEMIC, Buenos Aires. 14:Servicio de Ecocardiografía. Centro Médico Bolívar. Buenos Aires. 15:Servicio pediatría. Hospital del niño Jesus. Tucumán. 16:Servicio de Nefrología del Hospital Privado de Córdoba. 17:Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Juan Fernandez, Buenos Aires. 18:Servicio de Neurología. Hospital Interzonal Evita. Lanús, Buenos Aires. 19:FME Curuzú Cuatía. Corrientes. 20:Servicio de Nefrología. Hospital Privado Córdoba 21:Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Juan Fernandez, Buenos Aires. 22:Servicio de Nefrología. Hospital El Cruce, Buenos Aires. 23:Departamento Neuropediatría.

Fundación para el estudio de las enfermedades neurometabólicas. FESEN, Buenos Aires. 24:Servicio de Pediatría, Hospital de niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires. 25:Servicio de Cardiología. Fundación Favalaro, Buenos Aires. 26:Servicio de Reumatología, Hospital de Alta Complejidad, Pte. Juan Domingo Perón, Formosa. 27:Servicio de Neurología. Hospital San Juan Bautista, Catamarca. 28:Departamento de Diagnóstico. Fundación para el estudio de las enfermedades neurometabólicas. FESEN, Buenos Aires. 29:Clínica de Nefrología, Urología y enfermedades Cardiovasculares. Santa Fe. 30:Centro de diálisis CETRO Olavarría, Buenos Aires. 31:Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital San Justo, Buenos Aires. 32:Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO), Hospital de Niños de Córdoba. 33:Servicio de Nefrología. Hospital Juan Fernandez, Buenos Aires. 34:Cátedra de Biofísica y Fisiología, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Santa Fe. 35:Centro de Hemodiálisis. Cardial Trelew. Chubut. 36:Servicio de Cardiología. Hospital Provincial Enrique Verra Barros. La Rioja. 37:Servicio de Nefropediatría. Hospital pediátrico Humberto Notti, Mendoza. 38:Servicio de Dermatología. Hospital Alemán, Buenos Aires. 39:Servicio de Nefrología. Hospital Central de Mendoza. 40:Servicio de Nefrología. Hospital San Luis. 41:Centro Regional de Ablación e Implante SUR, La Plata, Buenos Aires. 42:Servicio de Cardiología. Sanatorio Pasteur, Catamarca. 43:Servicio de Cardiología. Centro modelo cardiovascular, La Rioja. 44:Programa Incluir Salud. Ministerio de Salud La Rioja. 45:Servicio de Nefrología. Fresenius Medical Care, Tucumán. 46:Servicio de Nefrología. Sanatorio Pasteur, Catamarca. 47:Servicio de Nefrología. Hospital San Juan Bautista, Catamarca. 48:Sección Imágenes del Servicio de Cardiología. Hospital Italiano, Buenos Aires. 49:Servicio de Nefrología. Hospital San Juan Bautista, Catamarca. 50:Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Enrique Erill. Buenos Aires. 51:Servicio de Neuropediatría. Hospital Alejandro Posadas, Buenos Aires. 52:Servicio de Neurología. Hospital Central de Mendoza. 53:Servicio de Cardiología. Centro Privado de Salud Bolivar, San Luis. 54:Servicio de Nefrología. Hospital Italiano, Buenos Aires. 55:Departamento Diagnóstico, Fundación para el estudio de las enfermedades neurometabólicas. FESEN, Buenos Aires. 56:Centro de Diagnóstico Patológico, Buenos Aires. 57:Servicio de Nefrología. Hospital Británico, Buenos Aires. 58:Servicio de Pediatría y Diagnóstico por Imágenes. Hospital Italiano, Buenos Aires. 59:Servicio Clínica Médica. Hospital San Vicente. San Jaime, Entre Rios.

***Autor para correspondencia:***

*POLITEI Juan, Calle: Uriarte 2383, Buenos Aires. CP 1425. FAX: 47748615. jpolitei@hotmail.com.*

## RESUMEN

La enfermedad de Fabry es una esfingolipidosis lisosomal ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen GLA con la resultante deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A. Las formas de presentación se dividen en un fenotipo "clásico" con inicio pediátrico y multisistémico, y un fenotipo "tardío" con manifestaciones principalmente cardíacas o renales. El patrón de inactivación del cromosoma X en las mujeres deriva en la presencia de sintomatología severa o formas atenuadas, lo que define la necesidad de tratamiento en algunas de ellas. La terapia de reemplazo enzimático, las chaperonas farmacológicas y los tratamientos de sostén resultarán en un beneficio clínico, dependiendo del momento en que sean indicados. A la fecha, gran parte de la literatura reporta los resultados luego de un inicio tardío del tratamiento, una vez que se ha producido un daño orgánico irreversible. Estas recomendaciones de un panel de expertos y tratantes de la enfermedad buscan desarrollar directrices actualizadas y específicas para un diagnóstico y tratamiento temprano, así como también para el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Fabry en nuestro país.

**Palabras clave:** nefropatía por IgA, enfermedad de cambios mínimos, síndrome nefrótico.

## **ABSTRACT**

Fabry disease is a lysosomal X linked sphingolipidosis as a result of mutations in the GLA gene that leads to a deficiency of  $\alpha$ -galactosidase A. The spectrum of presentation are divided into a "classic" phenotype with pediatric and multisystemic manifestations, and a late onset phenotype with mainly cardiac or renal involvement. The pattern of inactivation of X chromosome in women derives in the presence of severe symptoms or attenuated forms, which defines the need for treatment in some of them. Enzyme replacement therapy, pharmacological chaperones and supportive treatments will result in a clinical benefit, depending on when they are indicated. To date, much of the literature reports results after a late treatment indication, once irreversible organic damage has occurred. These recommendations coming from a panel of disease experts and treaters seek to develop updated and specific guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Fabry disease in our country.

**KEY WORDS: FABRY DISEASE, GENETICS, LYSOSOMAL, ENZYME REPLACEMENT THERAPY**

## **RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY EN ARGENTINA.**

### **A. Introducción**

### **B. Signos y síntomas**

### **C. Aspectos genéticos**

### **D. Metodología diagnóstica**

### **E. Tratamiento**

### **F. Monitoreo de la enfermedad**

### **G. Poblaciones especiales**

### **H. Manejo práctico de las infusiones y de las posibles reacciones asociadas.**

### **A. Introducción**

La enfermedad de Fabry (OMIM 301500) es el resultado de la deficiencia total o parcial de la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -galA), que resulta en el acúmulo patológico de glicoesfingolípidos (principalmente globotriaosilceramida -Gl3- y su forma deacilada globotriaosilesfingosina -LisoGl3-) en paredes vasculares, células diferenciadas (cardiomiocitos, podocitos, etc) y fluidos (sangre, orina) (1). La deficiencia enzimática es la expresión de mutaciones en el gen GLA, que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X (2).

Aun cuando originalmente fue descrita como una enfermedad cuyos síntomas de inicio se presentan en la primera década de vida (dolor neuropático en manos y pies, compromiso gastrointestinal, angioqueratomas, etc), en la actualidad sabemos que esta forma de presentación corresponde a la forma Clásica (Tipo 1), y que existe una forma tardía o del adulto (Tipo 2) donde estos síntomas están ausentes (1). Recientes análisis de algunos resultados internacionales de pesquisa neonatal muestran una frecuencia de 1 en 22,570 en hombres con formas clásicas y 1 en 1390 hombres en formas tardías, lo que posicionaría a esta patología como la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente (3).

La caracterización de los distintos fenotipos, la posibilidad de medir nuevos sustratos y el reconocimiento de daño tisular irreversible en la infancia ha llevado a cambiar el seguimiento y modificar las intervenciones terapéuticas en esta enfermedad (4). A la fecha disponemos de 16 años de experiencia con el tratamiento de reemplazo enzimático en Argentina, siendo que nuevos fármacos se han aprobado recientemente y varios se encuentran en etapa de investigación.

Estas recomendaciones son el resultado de una primera reunión presencial de un grupo de expertos y tratantes de la enfermedad de Fabry realizada el día 26 de mayo de 2018. Este grupo de

colegas representa todas las especialidades relacionadas al manejo de la enfermedad: bioquímica, clínica médica, cardiología, dermatología, genética, nefrología, neurología, oftalmología, otorrinolaringología, pediatría y nefrología infantil. Luego de la primer reunión se distribuyó un manuscrito fuente que fue enviado y revisado por los participantes, quienes luego de realizar las modificaciones pertinentes arribaron a un consenso para su publicación. Estas recomendaciones son la expresión del conocimiento y experiencia de cada participante.

## **B. SIGNOS Y SÍNTOMAS**

En la forma clásica (tipo 1) de la enfermedad las primeras manifestaciones se describen antes de los 7 años de edad como crisis de dolor neuropático en manos y pies (típicamente desencadenadas por el ejercicio, fiebre y cambios de temperatura), dolor abdominal post ingesta y diarrea frecuente (5). Así también, lesiones dermatológicas (angioqueratomas) e hipohidrosis pueden estar presentes antes de la segunda década de vida. Posteriormente la hipoacusia y el compromiso ocular suelen acompañar al hallazgo de podocituria y proteinuria. Luego de la tercera década manifestaciones cardiacas como arritmias, dolor precordial, hipertrofia ventricular izquierda y accidentes cerebrovasculares pueden presentarse. La enfermedad renal crónica progresiva puede requerir terapias de reemplazo de la función renal luego de los 30 años de edad en esta variante clásica (1,2). Otras manifestaciones como compromiso respiratorio y osteoporosis han sido reportadas previamente (1). **TABLA 1**

Las formas de inicio del adulto (tipo 2) se caracterizan por el compromiso principalmente cardíaco (variante cardíaca) o renal (variante renal), con ausencia de las manifestaciones tempranas descritas en los niños (6). Si bien existen reportes donde la córnea verticilada o la hipoacusia pueden estar presentes también en estas variantes tardías, no se comparan en severidad a lo descrito en la forma clásica (7).

Las mujeres con enfermedad de Fabry pueden manifestar la enfermedad desde formas muy poco sintomáticas hasta formas severas, similares a la descrita en los hombres (1,8). El concepto de "mujeres portadoras" en las enfermedades ligadas al cromosoma X ha sido reconsiderado, ya que la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X (fenómeno de Lionización) puede explicar la presencia o ausencia de sintomatología, en relación al porcentaje de células que expresan el cromosoma X mutado o sano (9). Datos recientes obtenidos del registro Fabry internacional confirman que los accidentes cerebrovasculares y el compromiso cardíaco son frecuentes en mujeres a una edad mayor a la reportada en hombres y el daño renal puede ser evidente a la misma edad media que los hombres, principalmente en las mujeres que expresan el cromosoma X mutado en la mayoría de sus células (8).

## C- ASPECTOS GENÉTICOS

A la fecha, más de 900 mutaciones en el gen GLA han sido reportadas en la literatura (10). El análisis de la secuencia del gen GLA por un especialista permite identificar la presencia de diferentes tipos de mutaciones: duplicaciones, inserciones, deleciones, cambios en el marco de lectura (frameshift) y mutaciones sin sentido (nonsense), entre otras (11). Todas las anteriores producirán una enzima truncada, incompleta y no funcional, lo que resultará en una actividad enzimática muy disminuida o nula y un fenotipo clásico. Por otro lado, algunas mutaciones con cambio de sentido (missense) pueden derivar en la producción de una enzima con actividad funcional residual, lo que explica la presencia de los fenotipos tardíos. Al mismo tiempo se han descrito mutaciones con cambio de sentido que resultan en actividad enzimática nula y se asocian a fenotipo clásico (12).

La inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en las mujeres (heterocigotas) es un fenómeno que puede explicar en parte la variabilidad fenotípica reportada. Actualmente es posible analizar el patrón de inactivación del cromosoma X, lo que brinda información y pronóstico para cada paciente heterocigota (13). En resumen, las mujeres que expresen en la mayoría de sus células el cromosoma X funcional (sin mutación) la presencia de síntomas será escasa o aún ausente; por el contrario en mujeres que expresen el cromosoma X mutado sus síntomas y pronóstico serán similares a los descritos en los hombres que porten esa mutación en la familia. Una de las limitaciones de este estudio es que el patrón de inactivación del cromosoma X puede diferir en los distintos tejidos de una misma paciente, dificultando su interpretación (9,13).

Las manifestaciones de la enfermedad de Fabry pueden ser diferentes en severidad aún en pacientes con la misma mutación, por lo que la correlación genotipo-fenotipo actualmente sigue siendo un desafío. Solo algunas pocas mutaciones como la p.N215S o la IVS4+919G>A muestran un correlato definido con manifestaciones primariamente cardíacas. Estas variantes cardíacas de inicio tardío han ido en aumento desde que se ha incluido el gen GLA en el panel de genes para estudio de pacientes con miocardiopatía hipertrófica mediante el método de secuenciación masiva en paralelo (14-16). Existen mutaciones en el gen GLA que se consideran a priori variantes de significado incierto por tratarse de variantes de tipo novel o para las cuales no hay suficiente evidencia científica para clasificarlas como patogénicas o benignas (17). La posibilidad de cuantificar el LisoGl3 en plasma o la obtención y análisis de tejido por medio de biopsias suelen ser los métodos para comprobar la patogenicidad de estas mutaciones. Finalmente, se han definido en la actualidad un número importante de polimorfismos (variantes no patogénicas o benignas), donde la ausencia de biomarcadores en plasma y/o tejidos descartan la enfermedad (17). Estas variantes benignas deben ser descartadas antes de la prescripción del tratamiento.

## **D- METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA**

La actividad enzimática de  $\alpha$ -galA puede medirse en gotas de sangre en papel de filtro, leucocitos, plasma, y fibroblastos, siendo los dos primeros los tipos de muestra más utilizados (17,18).

Si bien el dosaje enzimático en leucocitos es considerado el método Gold Standard para el diagnóstico en varones, la presencia de variantes benignas que reducen la actividad enzimática in vitro, puede generar una interpretación errónea (resultado falso positivo). Otra limitación de la cuantificación de la actividad enzimática es el hallazgo de un resultado normal hasta en el 40% de las mujeres, debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X (19). Por lo antedicho la identificación de una mutación patogénica mediante el estudio del gen GLA es relevante para realizar el diagnóstico en mujeres y confirmar el diagnóstico en hombres, descartando la presencia de variantes benignas. Por otro lado, conocer la mutación aporta en muchos casos información relacionada al fenotipo y permite realizar la búsqueda de la variante genética en otros familiares en riesgo.

Cuando una mutación no se encuentre descripta previamente en bases de datos o sea considerada de significado incierto (VUS), la presencia de sintomatología clásica (dolor neuropático, cornea verticilada, angioqueratomas, etc) junto con actividad enzimática descendida y niveles elevados del biomarcador LisoGl3, son herramientas suficientes para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Fabry (17). Actualmente estudios en poblaciones de riesgo (servicios de hemodiálisis, pacientes con miocardiopatías hipertróficas, accidente cerebrovascular, etc) llevan a la descripción de variantes de significado incierto, donde la ausencia de síntomas característicos generan la duda entre variantes benignas o variantes asociadas a las formas del adulto (tardío) en el que el compromiso orgánico se limitará a un solo órgano (20). La posibilidad de realizar un dosaje de LisoGl3 en plasma u orina es una herramienta que puede confirmar el diagnóstico de enfermedad de Fabry. La presencia de valores elevados de LisoGl3 en plasma se observa en todos los varones con fenotipo clásico y fenotipo tardío, siendo que valores normales en hombres descartan la enfermedad. En mujeres con fenotipo clásico los niveles de LisoGl3 siempre se reportan elevados (aunque en menor nivel que en los hombres); la única limitación de este método es la posibilidad de encontrar valores normales en algunas mujeres con fenotipo tardío (21,22).

En casos puntuales, como ante la presencia de VUS o cuando los métodos actuales de secuenciación no permitan hallar la variante genética que ocasiona la deficiencia enzimática, la toma de biopsia cardíaca o renal con búsqueda de los respectivos depósitos intralisosomales de sustratos, puede ser la forma definitiva de confirmar la enfermedad (17).

## **E- TRATAMIENTO**

El tratamiento de la enfermedad de Fabry puede ser dividido en una terapéutica específica (terapia de reemplazo enzimático o chaperonas farmacológicas) y un tratamiento de soporte sintomático. El tratamiento específico buscará prevenir la aparición de daño orgánico irreversible, al mismo tiempo que indicado en etapas tempranas podrá revertir algunos mecanismos fisiopatológicos que finalizan en la muerte celular. El tratamiento debe estar supervisado por un equipo multidisciplinario de expertos en la enfermedad que incluya entre otros a pediatras (en caso de iniciar tratamiento en niños), clínicos, neurólogos, cardiólogos, nefrólogos, oftalmólogos, dermatólogos, otorrinolaringólogos y genetistas clínico. No existe ninguna especialidad por sobre la otra en cuanto a la decisión del tratamiento o monitoreo de la enfermedad.

### **E.1 TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO**

Actualmente, en Argentina se encuentran disponibles dos formulaciones de terapia de reemplazo enzimático para la enfermedad de Fabry: agalsidasa alfa (Replagal®, Shire HGT, Inc., Cambridge, MA, USA) y agalsidasa beta (Fabrazyme®, Sanofi Genzyme, Cambridge, MA, USA). La agalsidasa alfa fue aprobada en varios países con una dosis de 0.2 mg/kg cada 14 días (23). A la fecha no ha recibido aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos. La agalsidasa beta ha sido aprobada en todos los países (incluyendo Estados Unidos) con una dosis de 1mg/kg cada 14 días (24). Ambas formulaciones corresponden alfa galactosidasa recombinante humana.

#### **E.1.A INICIO TEMPRANO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.**

Existe evidencia científica que demuestra que un inicio temprano de la terapia de reemplazo enzimático se asocia a mejores resultados, tanto desde la respuesta clínica y bioquímica, como también en relación a la remoción de sustrato a nivel tisular (25). Estudios en pacientes pediátricos y jóvenes (<33 años) a los que se realizó una biopsia renal al momento de iniciar el tratamiento y un control por biopsia luego de 5 y 10 años con distintas dosis de terapia de reemplazo enzimático confirmaron estos resultados (26). Si bien ambas formulaciones de terapia de reemplazo enzimático (agalsidasa alfa y beta) mostraron una rápida remoción de sustrato a nivel endotelial glomerular, sólo la dosis de 1 mg/kg de agalsidasa beta mostró una significativa remoción de G13 en podocitos, células diferenciadas cuya pérdida urinaria se relaciona en forma directa con la progresión a proteinuria e insuficiencia renal (26). Este respuesta dosis dependiente también fue evidente en cuanto a la disminución del índice proteinuria/creatininuria. Estos estudios han sido replicados por otros autores lo que confirma que la remoción de sustrato responde en forma directa con la dosis

de agalsidasa (27-29).

Los resultados positivos en relación a la masa ventricular fueron reportados en mayor cuantía cuando el tratamiento se inicia antes de los 40 años (30). Posiblemente, esta respuesta positiva en los pacientes más jóvenes esté relacionada al menor o ausente desarrollo de fibrosis miocárdica (31). Un reciente estudio de extensión a 10 años de tratamiento con agalsidasa beta a 1 mg/kg cada 14 días en los pacientes que participaron de la fase III (que llevó a su aprobación por parte de la FDA), mostró que iniciar el tratamiento en forma temprana con una función renal normal se asocia a mejores resultados cardiacos, renales y cerebrovasculares (32). Finalmente, un estudio que evaluó la incidencia de aparición de "eventos serios" renales, cardiacos y cerebrovasculares luego de 5 años de agalsidasa beta, concluyó que tanto en el grupo de pacientes de alto riesgo (hombres, > 40 años con daño orgánico pretratamiento) o bajo riesgo (hombres, <40 años, sin eventos pretratamiento) la incidencia de eventos disminuyó significativamente luego de 6 meses de iniciado el tratamiento (33).

Si bien el LisoGl3 es una herramienta diagnóstica, sus niveles séricos son considerados un parámetro de severidad y su disminución durante el tratamiento refleja la eficacia del mismo. El efecto de la terapia de reemplazo enzimático en relación a la disminución del LisoGl3 fue estudiado y comparado en un grupo de pacientes que iniciaron el tratamiento antes de los 25 años o después. Los pacientes que iniciaron tratamiento antes de los 25 años mostraron una mayor caída del LisoGl3 en plasma en relación a quienes lo iniciaron después de los 25 años (25). Esto refleja que una mejor respuesta bioquímica se asocia al momento de inicio del tratamiento. Finalmente, la disminución del LisoGl3 plasmático ha mostrado una respuesta dosis dependiente, donde la dosis de 0,2 mg/kg de agalsidasa alfa se asocia a una reducción significativamente menor que con el uso de agalsidasa beta a 1mg/kg (34,35).

### **E.1.B CRITERIOS PARA EL INICIO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO**

El tratamiento con terapia de reemplazo enzimático requiere un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry. Para una mejor comprensión los criterios de inicio de tratamiento se describen en relación al fenotipo, edad y a la presencia o no de síntomas característicos de cada paciente.

#### **Tratamiento en pediatría.**

En pacientes pediátricos con fenotipo clásico y presencia de signos y síntomas característicos de la enfermedad de Fabry se recomienda iniciar terapia de reemplazo enzimático sin distinción de edad ni género (36).

En pacientes pediátricos varones con fenotipo clásico asintomáticos se recomienda iniciar tratamiento entre los 8-10 años de edad en base a los resultados de biopsias renales reportados en la literatura científica, donde todos los pacientes estudiados mostraron daño podocitario temprano (37,38). Reportes en la literatura indican la presencia de inclusiones podocitarias en biopsia renal de pacientes pediátricos de ambos sexos con fenotipo clásico que presentaban algún grado de acroparestesias como única manifestación de la enfermedad (28). Es por esto, que se recomienda no subestimar la presencia de síntomas característicos al momento de la decisión terapéutica, y si éstos no se evidenciaron de forma objetiva, la detección de signos histológicos mediante biopsia representa una herramienta de gran valor para confirmar el daño tisular e indicar el tratamiento. En pacientes pediátricas (niñas) con fenotipo clásico asintomáticas o varones/niñas con variantes del adulto la terapia de reemplazo enzimático puede diferirse hasta se presenten signos o síntomas característicos tempranos de la enfermedad o se demuestre daño tisular activo en la biopsia renal y/o cardíaca (36). **TABLA 2**

#### **Tratamiento en adultos.**

En pacientes hombres con fenotipo clásico, el tratamiento debe ser iniciado en edad pediátrica. Si el diagnóstico se realiza en edad adulta el tratamiento debe comenzar en forma inmediata (39).

En mujeres con fenotipo clásico, si existen síntomas característicos se debe iniciar tratamiento a la brevedad. Cuando no se evidencian síntomas en mujeres con fenotipo clásico, la presencia de signos de compromiso renal, cardíaco o cerebrovascular en el laboratorio, imágenes o biopsia, justifican iniciar el tratamiento (39).

En pacientes adultos con fenotipo de inicio del adulto (Fabry tipo 2), la terapia de reemplazo puede diferirse hasta que se presenten signos o síntomas característicos de la enfermedad o se demuestre daño tisular activo en la biopsia renal y/o cardíaca (40). **TABLA 3**

#### **E.1.C CRITERIOS PARA NO INICIAR/SUSPENDER EL TRATAMIENTO**

Estos criterios deben ser aplicados en pacientes hombres o mujeres, sin diferencias entre los fenotipos (40). **TABLA 4**

#### **E.2 CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS.**

La chaperona farmacológica migalastat (Galafold™; Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA) ha sido recientemente aprobada en Europa, Canada y Japón para su uso en pacientes portadores de mutaciones "respondedoras", en base a la respuesta de realce enzimático en células humanas renales de embrión con transfección de mutación en el gen GLA. La aprobación actual es solo para

pacientes mayores a 16 años y que presenten un filtrado glomerular  $\geq 30$  ml/min (41).

Si bien el protocolo inicial a 6 meses de tratamiento no mostró resultado positivo respecto al punto de eficacia terminal principal contra placebo (disminución del 50% en el número de inclusiones de G13 en células endoteliales capilares del intersticio renal), se evidenció mejoría de la diarrea y reflujo, así como también una reducción de la masa ventricular izquierda (41,42).

Los autores de estas recomendaciones declaran no tener a la fecha experiencia con el uso de este tratamiento, aún no registrado ni aprobado en el país.

### **E.3 TRATAMIENTO DE SOPORTE SINTOMÁTICO**

El tratamiento específico para la enfermedad de Fabry requiere de un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, como también medidas farmacológicas para el manejo del dolor neuropático, compromiso gastrointestinal, control de la proteinuria, etc. Medidas preventivas como antiagregantes plaquetarios y modificaciones del estilo de vida entre otras, deben ser consideradas desde etapas precoces de la enfermedad (39). **TABLA 5**

### **F. MONITOREO DE LA ENFERMEDAD**

El monitoreo de la enfermedad de Fabry debe ajustarse a distintas variables como la edad del paciente, el fenotipo y el grado de daño al momento del diagnóstico. Como guía recomendada se describen en la Tabla 6 el tipo de estudio a realizar y su necesidad de repetición en relación al órgano a monitorear.

### **G. POBLACIONES ESPECIALES**

Poblaciones en riesgo: se consideran como poblaciones de riesgo para realizar estudios de pesquisa (screening) a los pacientes en diálisis o en plan de trasplante renal (aún ya trasplantados), miocardiopatías hipertróficas y accidentes cerebrovasculares en jóvenes. Es fundamental conocer las manifestaciones tempranas de la enfermedad y los antecedentes familiares para realizar cuestionarios dirigidos que pueden llevar a elevar el índice de sospecha (20). Aun en ausencia de sintomatología clásica, las variantes del adulto deben ser sospechadas por nefrólogos y cardiólogos, ya que estas variantes pueden limitarse a un solo órgano.

#### **Embarazo y Lactancia:**

Los fármacos se encuentran clasificados en distintas categorías de riesgo según la FDA. La agalsidasa alfa y beta se pertenecen a la categoría B, donde los estudios de reproducción en animales no han determinado riesgo para el feto y no existen estudios controlados en embarazadas. Se dispone de

reportes en la literatura con el uso de ambas agalsidasas donde no se constatan efectos adversos ni efectos deletéreos sobre el feto (43-46), por lo que se acepta su uso durante el embarazo. No se conoce si la agalsidasa es excretada en leche materna, por lo que no se han realizado recomendaciones definitivas respecto a la lactancia durante el tratamiento.

#### **Pacientes en diálisis:**

Se recomienda realizar las infusiones durante las sesiones de diálisis en pacientes con necesidad de terapia de reemplazo renal, debido a que el peso molecular de la agalsidasa no permite ser filtrada.

### **H. MANEJO PRÁCTICO DE LAS INFUSIONES Y DE LAS POSIBLES REACCIONES ASOCIADAS**

#### **Medicación antes de tratamiento, 1 hora preinfusión:**

- Paracetamol 2 tabletas de 500 mg vía oral.
- Hidroxicina 1 tableta de 25 mg vía oral u otro antihistamínico similar según disponibilidad local.
- Control de signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura)
- En caso de que el paciente haya presentado fiebre o escalofríos durante infusiones previas, administrar ibuprofeno 1 tableta de 400 mg vía oral en las siguientes infusiones.

### **MANEJO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

#### **A. Reacciones leves, definidas como la presencia de:**

- Sensación de calor.
- Urticaria menor o localizada (< 5% de superficie corporal).
- Hormigueos periféricos.
- Prurito cutáneo.

#### **Conducta recomendada:**

1. Disminuir la velocidad de infusión a la mitad (registrar hora y velocidad de goteo).
2. Administrar difenhidramina 50 mg, vía oral o intravenoso en 5-10 minutos.
3. Si los síntomas desaparecen, volver a la velocidad de infusión previa en forma escalonada (en 15-30 minutos).
4. Si la severidad de los síntomas aumenta, detener infusión.

## **B. Reacciones moderadas, definidas como la presencia de:**

- Disnea leve.
- Urticaria generalizada.
- Náuseas y vómitos.
- Taquicardia.
- Prurito generalizado, calor y ansiedad.
- Enrojecimiento (flushing).
- Angioedema.

### **Conducta recomendada:**

1. Detener la infusión para evaluar la severidad o alternativamente disminuir la velocidad de infusión a la mitad.
2. Difenhidramina 50 mg, vía oral o intravenoso.
3. Si hay síntomas respiratorios utilizar Beta 2 agonistas inhalados (salbutamol)
4. Si persisten los síntomas respiratorios administrar adrenalina 1:1000, 0.30-0.50 ml subcutánea en extremidad superior (contraindicado en cardiópatas).
5. Hidrocortisona 100 mg intravenoso y/o antipiréticos.
6. Detener la infusión si los síntomas aumentan en severidad o persisten.

## **C. Reacciones severas, definidas como la presencia de:**

- Disnea severa.
- Obstrucción de vía aérea.
- Arritmias.
- Hipotensión.
- Colapso cardiovascular.

1. Detener inmediatamente la infusión.
2. Administrar adrenalina 1:1000, 0.30-0.50 ml subcutánea en extremidad superior.
3. Difenhidramina 50 mg intravenoso.
4. Hidrocortisona 100 mg intravenoso.
5. Para síntomas respiratorios utilizar beta B2 agonistas inhalados o en nebulización.
6. Si hay disnea severa con cianosis o sibilancias colocar oxígeno por máscara o bigotera.
7. Manejar volumen de fluidos.
8. En caso de paro cardio-respiratorio iniciar maniobras de reanimación cardiopulmonar.

**TABLAS**

**TABLA 01**

**Guías Argentina**

| Órgano sistema              | Características clínicas  | Fisiopatología   | Edad de inicio (década)   |
|-----------------------------|---|--|---|
| Sistema Nervioso Periférico | Dolor neuropático (acroparestesias), crisis de dolor, crónico o episódico; intolerancia al calor/frío; trastorno de la sudoración (hipo/anhidrosis); disautonomía<br><br>Pérdida auditiva, tinnitus, mareos, vértigo  | Neuropatía de fibras finas, pérdida de pequeñas fibras mielinizadas y no-mielinizadas, acumulo de Gl3 en los ganglios de la raíz dorsal, descargas ectópicas debido a la “up-regulation” de los canales de Na <sup>+</sup> (Nav1.8) y TRPV1; degeneración axonal secundaria a isquemia por acúmulo masivo de Gl3 en el endotelio microvascular; la hipohidrosis también puede ser debida al depósito de Gl3 en la glándula sudorípara y fibras autonómicas.<br><br>Debido potencialmente al estrechamiento de los vasos cocleares y vestibulares, depósito de GL-3 en el ganglio espiralado y en estructuras vestibulares, neuropatía isquémica auditiva | 1. <sup>ra</sup><br><br>Inicia en la 3. <sup>ra</sup> y progresa con la edad              |
| Dermatológico               | Angioqueratomas, telangiectasias  | Dolicoectasia de las paredes de los capilares dérmicos secundario al acúmulo de Gl3 en el endotelio y capa muscular lisa microvascular   | 1. <sup>ra</sup> /2. <sup>da</sup>  |
| Gastrointestinal            | Nauseas, vómitos, diarrea intermitente y constipación; dolor abdominal y/o distensión postprandial, dificultad para ganar peso durante la infancia  | Estenosis de los vasos sanguíneos mesentéricos debido al depósito de Gl3 en el endotelio microvascular; compromiso de los plexos mientéricos y submucosos; acúmulo de Gl3 en los ganglios autonómicos del intestino; neuropatía autonómica   | 1. <sup>ra</sup> / 2. <sup>da</sup>   |
| Oftalmológico               | Cornea verticilada; vasculopatía conjuntival y retinal, catarata posterior, oclusión de la arteria central de la retina (raramente), reducción de la secreción de lágrimas  | Depósito de Gl3 en el epitelio corneal, vasculopatía similar a los angioqueratomas   | 1. <sup>ra</sup> /2. <sup>da</sup> (usualmente presente desde el nacimiento)              |
| Renal                       | Albuminuria/proteinuria patológica<br><br>Disminución de la tasa de filtrado glomerular con progresión a la insuficiencia renal   | Acúmulo de Gl3 en podocitos y en los múltiples tipos de células renales; injuria del podocito (borramiento de los pedicelos de los podocitos precede a la albuminuria patológica)<br><br>Esclerosis glomerular secundaria a la pérdida de podocitos, atrofia tubular, fibrosis intersticial, acúmulo de Gl3 en el endotelio microvascular e injuria arteriolar   | 1. <sup>ra</sup> /2. <sup>da</sup><br><br>Edad media para la insuficiencia renal: 40 años |
| Cardíaco                    | Miocardiopatía hipertrófica concéntrica sin o con obstrucción mínima del tracto de salida del VI; tolerancia reducida al ejercicio; síncope; fibrosis miocárdica; insuficiencia cardiaca.<br>Bradicardia- incompetencia cronotrópica; trastornos de la conducción, fibrilación auricular; taquicardia ventricular; muerte súbita cardiaca | Anormalidades en el ECG (acortamiento del intervalo PR, sólo en estadios tempranos, Inversión de las ondas T), HVI (evidente en ecocardiograma y RM cardiaca) evolucionando hacia la miocardiopatía hipertrófica y fibrosis miocárdica (realce tardío en la pared posterior infero-basal en la RM cardiaca)  | 3. <sup>ra</sup> /4. <sup>ta</sup> (usualmente asintomático hasta la tercera década)      |

|                   |  |  |   |
|-------------------|--|--|---|
| Cerebrovascular   | Ataque isquémico transitorio; accidente cerebrovascular isquémico (menos frecuente hemorrágico); trombosis de las venas cerebrales; disección carotídea cervical | Oclusión de vasos pequeños, dolicoectasia (en particular la arteria basilar), hiperintensidad crónica de sustancia blanca, embolia secundaria a arritmias cardíacas  | 3 <sup>ra</sup> y 4 <sup>ta</sup>                   |
| Neuro-psicológico | Comunmente: depresión; ansiedad; ataques de pánico; dificultad en las funciones sociales adaptativas<br>Raramente: declinación cognitiva y demencia              | Potencialmente en relación a vivir con una enfermedad crónica y dolor neuropático., la Reducción del volumen del hipocampo, presencia de múltiples infartos y lesiones de sustancia blanca   | 2 <sup>da</sup> , 3 <sup>ra</sup> y 4 <sup>ta</sup> |
|                   |  |  |   |
| Pulmonar          | Disnea, sibilancias; tos seca; desordenes de la respiración durante el sueño   | Limitación obstructiva de la vía aérea (con o sin limitación restrictiva), parámetros espirométricos reducidos; en estadios avanzados, anormalidades en la Rx de tórax/TC ( infiltrados pulmonares, fibrosis, atrapamiento aéreo); acúmulo de glucolípidos en las células de la vía aérea de mediano y pequeño calibre | 3 <sup>ra</sup> /4 <sup>ta</sup>                    |
| Linfático         | Linfedema simétrico o asimétrico súbito en miembros inferiores (incluso debajo de los ojos)  | Acúmulo de glucolípidos en los vasos linfáticos; fragmentación de la red microlinfática  | 3 <sup>ra</sup> /4 <sup>ta</sup>                    |
| Óseo              | Osteopenia, osteoporosis   | Reducción de la densidad mineral óseas en la columna lumbar y cuello femoral   | 4 <sup>ta</sup>                                     |
|                   |  |  |   |
| Otros             | Dismorfismo facial leve  | Potencialmente secundario al continuo acúmulo de G13 en los huesos de crecimiento y el tejido conectivo de desarrollo faciales   | 2 <sup>da</sup>                                     |

**TABLA 02**

**Recomendaciones para inicio de tratamiento con terapia de reemplazo enzimático en pediatría.**

|   |  |
|---|--|
| Fenotipo clásico (Fabry tipo 1) en niños y niñas con síntomas típicos de enfermedad de Fabry. | Iniciar tratamiento sin distinción de edad ni género   |
| Fenotipo clásico: niños asintomáticos   | Iniciar tratamiento entre 8-10 años de edad  |
| Fenotipo clásico: niñas asintomáticas   | El tratamiento puede diferirse hasta se presenten signos o síntomas característicos tempranos de la enfermedad o se demuestre daño tisular activo en la biopsia renal. |
| Fenotipo tardío (Fabry tipo 2): niños y niñas   | El tratamiento puede diferirse hasta se presenten signos o síntomas característicos tempranos de la enfermedad o se demuestre daño tisular activo en la biopsia renal. |

**TABLA 03**

**Recomendaciones para el inicio de terapia de reemplazo enzimático en pacientes adultos.**

| <b>Fenotipo clásico</b>  | <b>Recomendación</b>   |
|--|--|
| - Hombres (sintomático o no)   | - Iniciar el tratamiento al momento del diagnóstico, independientemente de la edad.  |
| - Mujeres (sintomáticas) <sup>a</sup>                                      | -Iniciar tratamiento ante: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dolor neuropático (crisis de dolor y/o disestesias típicos)</li> <li>•Compromiso renal:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>i) albuminuria, proteinuria y/o</li> <li>ii) descenso del FGe (NO atribuible a otras causas) y/o</li> <li>iii) hallazgos histológicos típicos de EF(+), como borramiento de procesos podocitarios e inclusiones de Gl3 intracitoplasmáticos en podocitos y endotelio capilar (incluso en pacientes sin albuminuria ni caída del FGe)(*)</li> </ul> </li> <li>•Accidente cerebrovascular o AIT</li> <li>•Enfermedad cardíaca no debida a otras causas (disnea, palpitaciones, síncope, dolor precordial)</li> <li>•Diarrea recurrente, disfunción GI crónica incapacitante (excluyendo causas)</li> <li>•Intolerancia al ejercicio</li> <li>•Dishidrosis</li> </ul> |
| - Mujeres (asintomáticas) <sup>b</sup>                                     | - Iniciar tratamiento ante evidencia histológica, de laboratorio o por imagen de daño cardíaco y/o renal y/o del SNC: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Descenso del FGe (&lt;90ml/min/1.73m<sup>2</sup> ajustado para la edad en &gt; de 40 años [categoría GFR≥G2(**)])</li> <li>•Albuminuria persistente &gt; 30m/g [albuminuria categoría A2 o A3(**)]</li> <li>•Lesiones en biopsia renal(+) (*).</li> <li>•Alteraciones en RMN del SNC (accidente cerebrovascular silente o lesiones típicas en sustancia blanca)</li> <li>•Enfermedad cardíaca asintomática (fibrosis cardíaca en la RMN cardíaca con contraste, miocardiopatía o arritmia)</li> </ul>  |
| <b>Fenotipo de inicio del adulto o mutaciones de significado incierto.</b> | <b>Recomendación</b>   |
| Masculino o femenino (sintomáticos).                                       | Iniciar tratamiento en presencia de síntomas típicos, no atribuibles a otras causas.   |
| Masculino o femenino (asintomáticos).                                      | - Iniciar tratamiento ante evidencia histológica, de laboratorio o por imagen de daño cardíaco y/o renal y/o del SNC.<br>- Se debe buscar asesoramiento de un experto en genética y tratamiento de la EF para la interpretación de la patogenicidad de cualquier mutación de significado incierto(***).<br>- En ausencia de patología tisular o síntomas clínicos relacionados con EF, el tratamiento puede no ser apropiado, particularmente en pacientes heterocigotas.  |

Referencias: EF: enfermedad de Fabry. FGe: filtrado glomerular estimado; SNC: sistema nervioso central; Gl3: globotriaocilceramida; AIT: accidente isquémico transitorio; GI: gastro-intestinal; RNM: resonancia magnética.

+ Lesiones histológicas renales: Borramiento y fusión de procesos podocitarios y/o glomerulosclerosis y/o inclusiones de Gl3 intracelulares.

\* La realización de biopsia renal tiene indicaciones precisas en la EF y no es un requisito para el diagnóstico de la misma.

\*\* Según KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* (2017) 7, 1–59.

\*\*\* En este grupo de pacientes la evidencia de daño histológico y/o de acumulación anormal de sustrato por laboratorio (LisoGl3) puede definir el inicio de TRE.

**TABLA 04**

**Criterios para no iniciar/suspender el tratamiento.**

|   |
|---|
| Deterioro cognitivo severo.   |
| Insuficiencia renal terminal, con contraindicación de trasplante renal e insuficiencia cardiaca grado IV. |
| Insuficiencia renal terminal u otra comorbilidad con expectativa de vida $\leq 1$ año.                    |
| Requisito del paciente o su familia en caso de pacientes pediátricos.                                     |
| Falta de adherencia a las infusiones por parte del paciente.  |
| Anafilaxia severa repetida sin respuesta al tratamiento antialérgico.                                     |

**TABLA 05**

**Soporte adyuvante para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry.**

| ÓRGANO/SISTEMA | TERAPIA ADYUVANTE/SINTOMÁTICA Y MEDIDAS PREVENTIVAS   |
|----------------|---|
| General        | Asesoramiento genético (al diagnóstico y en adolescencia/ pre-embarazo, durante el embarazo, o periódicamente ante nuevas problemáticas).   |
| Renal          | <p>Medidas generales para el manejo de la ERC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-IECA o ARA para alcanzar un nivel de albuminuria <math>&lt; 30</math> mg/g de creatinina si el basal se encuentra entre <math>30-300</math> mg/g o <math>&lt; 300</math> mg/g si el basal es <math>&gt; 300</math> mg/g; se debe tener precaución si el paciente tiene hipotensión basal; restricción de sal en la dieta.</li> <li>-Manejo general de la ERC con respecto al uso de estatinas, y prevención/manejo de los trastornos del MOM de acuerdo a guías internacionales.</li> <li>-Considerar la medición de los niveles de 25-OH vitamina D e indicar terapia de reemplazo si hay deficiencia.</li> <li>-Diálisis o trasplante renal en pacientes con fallo renal terminal (si el donante es vivo relacionado estudiarlo para enfermedad de Fabry).</li> <li>-Considerar el uso de IECA o ARA; los betabloqueantes deben ser utilizados con precaución, y la amiodarona evitada en pacientes con TRE.a</li> </ul> |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Cardíaco</b>                    | <p>-Si hay bradicardia sintomática/incompetencia cronotrópica o deterioro importante de la conducción AV, considerar marcapaso permanente.</p> <p>-Si hay fibrilación auricular se debe iniciar anticoagulación, se prefiere el mantenimiento del ritmo sinusal, evitando el uso de amiodarona, de ser posible.</p> <p>-Si hay evidencia o fuerte sospecha de arritmias malignas, considerar la posibilidad de un desfibrilador implantable.</p>   |
| <b>Cerebrovascular</b>             | <p>-La profilaxis del ictus con agentes antitrombóticos (aspirina o clopidogrel) está indicada como prevención secundaria; no hay datos disponibles actualmente con respecto a la prevención primaria.</p> <p>-Profilaxis de ictus con anticoagulantes (warfarina o los nuevos fármacos anticoagulantes en ausencia de insuficiencia renal), cuando sea necesario, por ej. pacientes con fibrilación auricular.</p>  |
| <b>Sistema nervioso periférico</b> | <p>-Estrategia individualizada para el tratamiento del dolor neuropático.</p> <p>-Los fármacos de primera línea incluyen anticonvulsivantes (por ej. carbamazepina, gabapentina, pregabalina); otros medicamentos pueden ser considerados de acuerdo con las recomendaciones internacionales actuales para el dolor neuropático.</p> <p>-Crisis de dolor: considerar fármacos opiáceos (precaución con su uso para evitar el empeoramiento de las alteraciones gastrointestinales).</p> <p>-Evitar los desencadenantes del dolor con modificaciones en el estilo de vida (por ej. evitar las temperaturas extremas, mantener una hidratación adecuada, utilizar aire acondicionado, etc.).</p> |
| <b>Gastrointestinal</b>            | <p>-El enlentecimiento del vaciado gástrico y la dispepsia pueden tratarse con metoclopramida y bloqueantes H<sub>2</sub>, respectivamente; la dismotilidad y la diarrea pueden ser tratadas con cambios en la dieta (mayor ingesta de fibra, comidas más frecuentes y más pequeñas) y farmacoterapia.</p>   |
| <b>Respiratorio</b>                | <p>Broncodilatadores para la obstrucción de la vía aérea.</p>  |
| <b>Oftalmológico</b>               | <p>- Los anteojos polarizados pueden ayudar a manejar las dificultades para conducir de noche (proyección de faros); lágrimas artificiales.</p>  |
| <b>Auditivo</b>                    | <p>- Audífonos, implantes cocleares.</p>   |
| <b>Dermatológico</b>               | <p>- El tratamiento láser/cosmético para los angioqueratomas no ha demostrado ser eficaz; El uso de luz pulsada intensa puede eliminar angioqueratomas en casos aislados. Las medidas de compresión pueden mejorar el linfedema.</p>   |

ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonista de receptores de angiotensina; MOM: metabolismo óseo mineral; AV: auriculo-ventricular. a El uso de betabloqueantes requiere un cuidadoso monitoreo por el riesgo de bradicardia y trastornos cronotrópicos. El uso de amiodarona debe ser limitado, ya que puede tener un efecto inhibitorio sobre la actividad de  $\alpha$ -galA.

**TABLA 06**

**Recomendaciones de evaluación y seguimiento para el monitoreo de compromiso orgánico en pacientes adultos con enfermedad de Fabry.**

| <b>ORGANO/SISTEMA:</b> | <b>EVALUACIÓN:</b>  | <b>SEGUIMIENTO:</b>   |
|------------------------|---|---|
| General:               | Actividad enzimática de $\alpha$ -galA y análisis de Mutación genética.   | Una única vez y si no fue determinada previamente.  |
|                        | Historia clínica y examen físico completos, incluida historia familiar; síntomas gastrointestinales. Considerar niveles de rendimiento en el trabajo/estudio, cuadros de ansiedad/depresión.  | Cada visita clínica.  |
| Renal                  | #Filtrado glomerular (FG) medido o calculado con fórmulas validadas (MDRD o CKD-EPI). En <18 años fórmula abreviada de Schwartz. Albuminuria o Proteinuria en recolección de orina 24 hs; o IAC <sup>1</sup> (o IPC <sup>2</sup> ) en muestra de orina al azar. | BAJO RIESGO <sup>a</sup> : anualmente.<br>MODERADO RIESGO <sup>b</sup> : cada 6 meses<br>ALTO/MUY ALTO RIESGO <sup>c</sup> : cada 3 meses                           |
|                        | 25 OH Vitamina D.   | Según criterio clínico.   |
|                        | Biopsia renal.  | Según criterio clínico  |
| Cardíaco               | Tensión Arterial (TA) y Frecuencia cardíaca (FC).   | Cada visita clínica.  |
|                        | Electrocardiograma y Ecocardiograma.  | Anualmente (o antes, según criterio clínico en relación al grado de daño).  |
|                        | Holter 24hs o 48hs.   | Anualmente (mayor o menor frecuencia según contexto y criterio clínico). No recomendado en niños (solo casos puntuales).  |
|                        | MRI cardíaca con Gadolinio y con T1 mapping.  | Basal en adultos >25 años (ante sospecha o evidencia de progresión de enfermedad). Cada 2 años o según criterio. No recomendado en niños (solo en casos puntuales). |
|                        | Péptido natriurético cerebral   | Anualmente en Bradicardia o miocardiopatía. No recomendado en niños (solo casos puntuales).   |

|                             |   |   |
|-----------------------------|---|---|
| Cerebrovascular             | RM cerebral y Angio-resonancia de vasos intracraneanos.   | Al momento del diagnóstico en adultos Y repetir cada 3 años. Ante signos de daño focal se debe realizar el estudio en forma inmediata.<br><br>No recomendado en niños (solo casos puntuales). |
|                             | TAC cerebral.   | Solo si está contraindicada la resonancia o ante la sospecha de hemorragia cerebral aguda.  |
| Sistema nervioso periférico | Evaluación e historial del dolor medidos por escalas validadas (BPI <sup>3</sup> o Neuropatic Pain System Inventory). | Anualmente.   |
|                             | Intolerancia a frio/calor y umbrales vibratorios (QST <sup>4</sup> )  | Al momento del diagnóstico en adultos y niños ≥10 años. Solo cuando exista disponibilidad.  |
|                             | Evaluación Síntomas autonómicos mediante TA ortostática   | Según criterio clínico.<br>No recomendado en niños (solo casos puntuales).  |
| Oído                        | Audiometría.  | Según criterio médico.  |
|                             | Videonistagmografía, electrococleografía  | Según criterio médico ante la presencia de vértigo o hipoacusia.  |
| Pulmonar                    | Rx Torax, Oximetria, Espirometría con evaluación de respuesta a broncodilatadores.                                    | Rx torax basal.<br>Resto: según criterio médico.  |
| Gastrointestinal            | Medición de tiempo de vaciamiento gástrico, ecografía abdominal y fríboendoscopia.                                    | Según criterio médico.  |
| Oftalmología                | Examen de luz de hendidura y fondo de ojo.  | Basal y según criterio clínico.   |
| Biomarcadores               | LisoGl3 en plasma.  | Basal pre tratamiento. Luego del inicio del tratamiento, control a los 3 meses y periódicos a definir según criterio médico.  |

### Referencias:

#Basados en Niveles de Riesgo Enfermedad Renal Crónica (KDIGO 2012):

BAJO RIESGO<sup>a</sup>: Estadío E1/2, A1;

MODERADO RIESGO<sup>b</sup>: Estadíos E3a A1, E1/2 A2

ALTO/MUY ALTO RIESGO<sup>c</sup>: Estadíos E4/5 , E3b A1, E3a A2

<sup>1</sup>-IAC: Índice Albuminuria/Creatininuria;

<sup>2</sup>-IPC: Índice Proteinuria/Creatininuria;

<sup>3</sup> -BPI: Brief Pain Inventory;

<sup>4</sup> -QST: Quantitative sensory testing.

## REFERENCIAS

- 1- Germain D. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Nov 22;5:30
- 2- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: MacGraw-Hill; 2001: 3733-3774
- 3- Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin. Perinatol* 2015; 39:206–216.
- 4- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):416-427.
- 5- Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, Grange DK, Wilcox WR, Hopkin RJ. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med.* 2015 May;17(5):323-30.
- 6- Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M, Hollak CE. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May;28(5):1631-1641.
- 7- Serebrinsky G, Calvo M, Fernandez S, Saito S, Ohno K, Wallace E, Warnock D, Sakuraba H, Politei J. Late onset variants in Fabry disease: Results in high risk population screenings in Argentina. *Mol Genet Metab Rep.* 2015 Jun 7;4:19-24.
- 8- Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008 Feb;93(2):112-28
- 9- Juchniewicz P, Kloska A, Tyłki-Szymańska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Węgrzyn G, Moskot M, Gabig-Cimińska M, Piotrowska E. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene.* 2018 Jan 30;641:259-264.
- 10- <https://lih16.u.hpc.mssm.edu/pipeline/js/dbFabry/Mutation.html#>
- 11- Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, Miceli S, Vogiatzis D, Corpora F, Pinto A. Genetics and Gene Therapy of Anderson-Fabry Disease. *Curr Gene Ther.* 2018;18(2):96-106

- 12- Beirao I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, Gomes AM. Is it Fabry Disease? Diagnostic and Follow-Up Approach. *Acta Med Port.* 2016 Feb;29(2):85-7.
- 13- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, Jabbour F, Beldjord C, De Mazancourt P, Germain DP. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016 Jan;89(1):44-54
- 14- Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, Laney DA, Linhart A, Maródi L, Nicholls K, Ortiz A, Pieruzzi F, Shankar SP, Waldek S, Wanner C, Jovanovic A. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med.* 2018 Apr 12. doi: 10.1002/mgg3.389
- 15- Lavalley L, Thomas AS, Beaton B, Ebrahim H, Reed M, Ramaswami U, Elliott P, Mehta AB, Hughes DA. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. *PLoS One.* 2018 Apr 5;13(4):e0193550
- 16- Liu HC, Perrin A, Hsu TR, Yang CF, Lin HY, Yu WC, Niu DM. Age at First Cardiac Symptoms in Fabry Disease: Association with a Chinese Hotspot Fabry Mutation (IVS4+919G>A), Classical Fabry Mutations, and Sex in a Taiwanese Population from the Fabry Outcome Survey (FOS). *JIMD Rep.* 2015;22:107-13
- 17- Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, Timmermans J, Weidemann F, West ML, Biegstraaten M, Lekanne Deprez RH, Florquin S, Postema PG, Tomberli B, van der Wal AC, van den Bergh Weerman MA, Hollak CE. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014 Dec 15;177(2):400-8
- 18- Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta.* 2001 Jun;308(1-2):195-6
- 19- Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May 27;51(21):2082
- 20- Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet.* 2018 Apr;55(4):261-268
- 21- Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring

- Fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Dec 29. doi: 10.1007/s10157-017-1525-3
- 22- Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CE, Poorthuis BJ. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet*. 2015 Apr;52(4):262-8
- 23- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
- 24- Eng CM, Gurrón N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
- 25- Arends M, Wijburg FA, Wanner C, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, Hughes DA, Biegstraaten M, Mehta A, Hollak CEM, Langeveld M. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2017 Jun;121(2):157-161.
- 26- Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jan;24(1):137-48.
- 27- Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, Hollak C, van Kuilenburg ABP, Vaz FM, Svarstad E. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep 7;12(9):1470-1479
- 28- Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG, Svarstad E. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron*. 2015;129(1):16-21
- 29- Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, Sokolovkiy A, Smith K, Mauer M. One Year of Enzyme Replacement Therapy Reduces Globotriaosylceramide Inclusions in Podocytes in Male Adult Patients with Fabry Disease. *PLoS One*. 2016 Apr 15;11(4):e0152812.
- 30- Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):524-9.
- 31- Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003 Sep

16;108(11):1299-301.

- 32- Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, Beitner-Johnson D, Benistan K, Cabrera G, Charrow J, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Niemann M, Scott CR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Strotmann J; Fabry Registry. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- $\beta$ : data from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2013 Dec;15(12):958-65.
- 33- Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, Hopkin RJ, Jovanovic A, Linhart A, Maruti SS, Mauer M, Oliveira JP, Patel MR, Politei J, Waldek S, Wanner C, Yoo HW, Warnock DG. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase  $\beta$ : data from the Fabry Registry. *J Med Genet*. 2016 Jul;53(7):495-502.
- 34- Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, Weinreb NJ. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *JIMD Rep*. 2016;25:95-106.
- 35- Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, Poorthuis BJ, Hollak CE, Groener JE, Linthorst GE. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Oct 31;6:69.
- 36- Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR; Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab*. 2016 Feb;117(2):104-13.
- 37- Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008 May;51(5):767-76
- 38- Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C, Mauer M. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int*. 2011 Mar;79(6):663-70.
- 39- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):416-427.
- 40- Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, Feldt-Rasmussen U, Geberhiwot T, Germain DP, Hendriksz C, Hughes DA, Kantola I, Karabul N, Lavery C,

- Linthorst GE, Mehta A, van de Mheen E, Oliveira JP, Parini R, Ramaswami U, Rudnicki M, Serra A, Sommer C, Sunder-Plassmann G, Svarstad E, Sweeb A, Terryn W, Tylki-Szymanska A, Tøndel C, Vujkovic B, Weidemann F, Wijburg FA, Woolfson P, Hollak CE. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Mar 27;10:36.
- 41- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, Feliciani C, Shankar SP, Ezgu F, Amartino H, Bratkovic D, Feldt-Rasmussen U, Nedd K, Sharaf El Din U, Lourenco CM, Banikazemi M, Charrow J, Dasouki M, Finegold D, Giraldo P, Goker-Alpan O, Longo N, Scott CR, Torra R, Tuffaha A, Jovanovic A, Waldek S, Packman S, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Benjamin ER, Johnson F, Lockhart DJ, Skuban N, Castelli J, Barth J, Barlow C, Schiffmann R. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):545-55.
- 42- Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, Hughes DA, Giugliani R, Feldt-Rasmussen U, Shankar SP, Barisoni L, Colvin RB, Jennette JC, Holdbrook F, Mulberg A, Castelli JP, Skuban N, Barth JA, Nicholls K. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Apr 27;13(1):68.
- 43- Germain DP, Bruneval P, Tran TC, Balouet P, Richalet B, Benistan K. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: a case report. *Eur J Med Genet* 2010;53:111–112.
- 44- Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, Kölbl H, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:92–93.
- 45- Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:428–429.
- 46- Senocak Tasci E, Bicik Z. Safe and successful treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *Iran J Kidney Dis* 2015;9:406–408.

***Agradecimientos:***

***Los autores agradecen la colaboración de Sanofi-Genzyme para la realización de estas recomendaciones, declarando no haber recibido honorarios ni haber sido influenciados al momento de la preparación del manuscrito.***