



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Enfermedad de Fabry y embarazo. Situación actual y revisión de la evidencia



F. Blasco^{a,*}, A.E. Guillamón^a y S. Muñoz^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Torrevieja, Alicante, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirón Torrevieja, Alicante, España

Recibido el 23 de julio de 2020; aceptado el 24 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 10 December 2020

PALABRAS CLAVE

Ecografía
transperineal;
Suelo pélvico;
Músculo elevador del
ano

KEYWORDS

Transperineal
ultrasound scan;
Pelvic floor;
Levator ani muscle

Resumen En mujeres sintomáticas el embarazo empeora la enfermedad de Fabry, en un tercio de las asintomáticas aparecen entonces los síntomas. Hasta el momento, se han descrito 12 pacientes tratadas con terapia de reemplazo enzimático (TRE) durante el embarazo, sin evidencia de complicaciones asociadas o de compromiso fetal. Los altos niveles de LysoGB3 pueden implicar un mayor depósito de estos en la placenta e inducir un daño en sus vasos con el consiguiente riesgo de preeclampsia. Contrariamente a la práctica actual, la TRE no debe suprimirse. Se ha postulado el uso de hasta 2 mg/kg de peso galactosidasa-beta.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fabry's disease and pregnancy. Current situation and review of the evidence

Abstract Pregnancy worsens the symptoms of Fabry's disease, and symptoms are developed in 1/3 of the asymptomatic women. So far, 12 patients treated with enzyme replacement therapy (ERT) during pregnancy have been described, with no evidence of associated complications or foetal compromise. The high levels of LysoGB3 may lead to a greater deposit of these in the placenta and induce vascular disease with the consequent risk of pre-eclampsia. Contrary to current practice, not only should ERT not be suppressed, but the use of up to 2 mg/kg of beta galactosidase weight is even postulated.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Fabry es una enfermedad genética rara, causada por mutaciones en el gen que codifica la alfa galactosidasa y que está localizado en el cromosoma X. Forma

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hevio@msn.com (F. Blasco).

parte de un grupo de dolencias conocido como **trastornos de almacenamiento lisosómico**. Como consecuencia del déficit de alfa galactosidasa, la LysoGb3 (globotriaosilceramida), un lípido que de otro modo sería descompuesto por esta enzima, se acumula en los lisosomas de las células. Con el tiempo esta acumulación causa daño a las células, los tejidos (fundamentalmente riñón y corazón) y a las paredes de los vasos sanguíneos, provocando la aparición de los síntomas de la enfermedad (insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca). El diagnóstico en mujeres exige la demostración de la mutación. El tratamiento actual en la mayoría de los casos es mediante el uso de terapia de reemplazo enzimático (TRE), mediante infusión endovenosa cada 14 días. Los niveles de LysoGb3 son utilizados como un biomarcador de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Esta enfermedad tiene una incidencia en mujeres de 1:20,000, con una edad media al diagnóstico de 32 años, lo que implica que en el futuro se diagnosticará un mayor número de mujeres durante su etapa reproductiva. Los altos niveles de lysoGB3 durante la gestación pueden implicar un mayor depósito de estos en la placenta e inducir un daño en sus vasos con el consiguiente riesgo de preeclampsia. En relación con un caso, revisamos la evidencia actual de las implicaciones de esta enfermedad durante el embarazo y de las indicaciones de la TRE en mujeres gestantes con enfermedad de Fabry.

Caso clínico

Paciente que a los 15 años comenzó con aftosis oral recurrente asociada con migrañas. A los 23 años asoció síntomas clínicos de dolor abdominal persistente, con vómitos diarios y dolor lacerante en las extremidades. Finalmente se realizó una prueba genética para la enfermedad de Fabry en la que se observó un cambio de C a T en el exón 2, *p.Arg118Cys (rs148158093/CM061789)* en heterocigosidad. En el estudio inicial, no hubo hipertrofia miocárdica en el ecocardiograma, ni proteinuria. La TRE se inició con 0,2 mg/kg de peso de agalsidasa-alfa cada 14 días, obteniendo un control de los síntomas solo durante los primeros ocho días después de la perfusión. Se decidió aumentar la dosis a 0,4 mg/kg, cada 10 días, momento en el que quedó asintomática. A los 27 años se sometió a un tratamiento de fertilidad mediante ovodonación y posterior fecundación *in vitro*. Se mantuvo el tratamiento con agalsidasa-alfa. En este contexto se produjo un aborto en el primer trimestre asociado a un embarazo ectópico. En un segundo embarazo, nuevamente por ovodonación, la paciente aceptó continuar el tratamiento durante la gestación, aunque se decidió cambiar el tratamiento a 1 mg/kg de agalsidasa-beta cada 14 días, debido a la necesidad de ajuste del tratamiento al incremento de peso, lo cual no podría realizarse con agalsidasa-alfa. La paciente fue incluida en la consulta de embarazo de alto riesgo con seguimientos mensuales. En todo momento permaneció asintomática y sin proteinuria en los diferentes controles. En la semana 33 comenzó con un aumento en la presión arterial, edema en las extremidades y microalbuminuria en el rango de 80 mg/dL (rango normal 3 mg/dL). No se determinaron los niveles de LysoGb3 en ese momento. Se estableció el diagnóstico de preeclampsia, por lo que se programó una cesárea para la semana 37.

El peso del recién nacido fue de 2,582 g. Apgar 10/10/10. Después del parto, se produjo la desaparición progresiva del edema, normalización de la presión arterial, persistencia de proteinuria en el rango de 30 mg/dL. Dos meses después del nacimiento los niveles de LysoGb3 fueron de 1,2 ng/mL (rango normal). El feto no presentó ningún tipo de complicaciones.

Discusión

Hay tres aspectos a discutir a raíz de lo expuesto en el presente caso: cómo el embarazo afecta la evolución de la enfermedad, en mujeres tratadas, como fue en nuestro caso frente a aquellas que no fueron tratadas, qué complicaciones gestacionales parecen estar asociadas y la seguridad en el uso de la TRE.

En cuanto al primer punto, Holmes y Laney¹ llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre el impacto de la enfermedad en 41 mujeres (solo cuatro con TRE) con enfermedad de Fabry, que a lo largo de un seguimiento de años sumaron un total de 100 embarazos. El hallazgo más frecuente fue la aparición de proteinuria (37%), seguido de acroparestesias (31%), dolor de cabeza (22%) y diarrea (27%). No se recogió ningún caso de infarto cerebral, trombosis venosa o insuficiencia renal aguda. No se analizó el subgrupo que recibió TRE. Fernández et al.² analizaron seis pacientes tratados con agalsidasa-alfa con una dosis de 0,2 mg/kg cada 14 días durante el embarazo, tres de ellas presentaron, al suspender la TRE en el primer trimestre, crisis de dolor lacerante en extremidades, por lo que se decidió reiniciarlo con remisión de los síntomas.

Por lo tanto, con base en los datos aportados por Holmes et al.¹, parece evidenciarse que un tercio de las pacientes asintomáticas antes del embarazo comenzaron con síntomas. Por otro lado, Fernández et al.² pone de manifiesto que detener el tratamiento con TRE condiciona un empeoramiento, especialmente de los síntomas neuropáticos y digestivos. Sería muy recomendable mantener la TRE e incluso considerar iniciarla si la clínica aparece durante el embarazo.

El segundo punto es el análisis de las complicaciones asociadas con el embarazo. Se describió una relación estadísticamente significativa con la presión arterial alta¹, que se notificó en el 10,8% de los embarazos, una cifra que no difiere de la observada en mujeres embarazadas sanas³, aunque la mitad se complicó por preeclampsia (4,9%¹, en comparación con 2-3% de la descrita en embarazos de mujeres sanas⁴).

El mecanismo de la preeclampsia en el embarazo normal parece estar relacionado con una elevación de fms solubles, como la tirosina quinasa (sFlt-1) que actúa neutralizando dos proteínas proangiogénicas básicas, el factor de crecimiento placentar (PlGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Levine et al.⁵ demostraron el aumento en el suero de sFlt-1 y la disminución del PlGF en suero y orina de pacientes con preeclampsia. El punto final es el daño a las arterias en la placenta, mostrando cambios similares a los observados en los vasos de los pacientes con aterosclerosis. En la enfermedad de Fabry, el mecanismo es probablemente diferente y la determinación de estos factores en la sangre no debería estar alterado. Es importante aclarar que

diversos estudios han revelado la presencia de depósitos de LysoGb3 en trofoblastos placentarios, células endoteliales y músculo liso de los vasos de la decidua y del cordón umbilical⁶. El exceso de LysoGb3 libera directamente radicales de oxígeno (ROS) al tiempo que reduce la actividad de óxido nítrico (NO) endotelial. Este desequilibrio podría explicar la disfunción endotelial de estos pacientes⁷. Además, en la enfermedad de Fabry aparece un engrosamiento de la íntima y de la capa muscular de la pared arterial, que se produce a expensas de una mayor celularidad. La hipótesis es que la Lyso-Gb3, a concentraciones similares a las alcanzadas en el plasma de individuos sintomáticos, estimula directamente la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular, y no de fibroblastos⁸. Estos factores, juntos, determinan el desarrollo de una enfermedad vascular⁹. Clínicamente no hay diferencias entre ambos tipos de preeclampsia y solo la determinación de los niveles de LysoGb3 y de PlGF puede ayudar a diferenciarlas.

Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad de Fabry en la madre es un factor potencial para evaluar el grado de acumulación de LysoGb3 en la placenta, pudiendo ser un factor precipitante para la preeclampsia. Bowman et al.¹⁰ analizaron una placenta de una madre tratada con agalsidasa-alfa con otra de otra madre que no fue tratada. El análisis histopatológico solo mostró depósitos en la paciente tratada, por lo que los autores concluyen que esta variabilidad está relacionada con la gravedad de la enfermedad, lo que podríamos determinar con los niveles de LysoGb3, y a la respuesta a la TRE.

Sobre la base de lo anterior, en una mujer joven que desee quedarse embarazada habría que tratar de aclarar los niveles de LysoGb3 tan pronto como sea posible y prevenir el daño vascular en la placenta con los peligros potenciales asociados a ello. Iwafuchi et al.¹¹ objetivaron en una mujer, tras seis años de tratamiento con agalsidasa-alfa, que no se aclararon completamente los niveles de LysoGb3. Si bien el embarazo no tuvo complicaciones, recomiendan el uso de dosis altas (de hasta 2 mg/kg de agalsidasa-beta) para lograr un aclaramiento completo de los depósitos de Gb3 en mujeres jóvenes.

En nuestro caso, la paciente adquirió 20 kg de peso durante el embarazo. Si bien previamente se había iniciado agalsidasa-beta a dosis de 1 mg/kg ajustado al peso al inicio del embarazo, al permanecer en todo momento asintomática y sin aparición de proteinuria se decidió no incrementar la dosis a medida que adquirió peso, lo cual podría haber sido el factor que desencadenó la preeclampsia. Desafortunadamente no pudimos determinar los niveles de LysoGb3 en ese momento.

Con respecto al último punto, hay pocos estudios sobre la seguridad del uso de la TRE en mujeres embarazadas. El estudio más amplio es del año 2018 y solo se recogieron seis casos de mujeres tratadas con agalsidasa-alfa antes y durante el embarazo³. El medicamento fue bien tolerado y no se recogieron complicaciones ni efectos adversos durante el embarazo, así como tampoco defectos ni patologías en los recién nacidos. Hay otros seis casos notificados^{2,13,14} tratados con agalsidasa-alfa o beta, con buena tolerancia durante el embarazo y sin afectar al recién nacido. Estos, junto con el que describimos, nos hacen considerar que el uso de TRE durante el embarazo es seguro.

Podríamos concluir que la gravedad de la enfermedad de Fabry en la madre es un factor potencial para evaluar el grado de acumulación de LysoGb3 en la placenta. La acumulación de esta proteína induce un daño en la pared de los vasos placentarios que potencialmente podría ser un factor precipitante para la preeclampsia en pacientes con enfermedad de Fabry. La TRE parece segura durante el embarazo y su uso no está contraindicado, pudiendo proporcionar directamente efectos beneficiosos como el control de los síntomas y la progresión de la enfermedad, e incluso podría proporcionar un efecto potencial en la prevención de complicaciones como la preeclampsia o eclampsia, por lo que en caso de presentar altos niveles de LysoGb3 en plasma al inicio del embarazo sería necesario ser más agresivo con el tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Holmes A, Laney D. A Restrospective Survey Studing the Impact of Fabry Disease on Pregnancy. *JIMD Rep.* 2015;21:57–63.
- Fernández P, Fernández SO, Gonzalez JGM, Fernández T, Fernández CC, Fernández SP. Enzyme Replacement Therapy in Pregnant Women with Fabry Disease: A case Series. *JIMD Rep.* 2019;45:77–81.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183: S1–22.
- Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:e1–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.042>.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu JF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672–83.
- Thumberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2012;43:610–4.

7. Shen JS, Meng XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab.* 2008;95:163–8.
8. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:2812–7.
9. Rombach SM, Twickler TB, Aerts JMFG, Linthorst GE, Wijburg FA, Hollak CEM. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab.* 2010;99:99–108.
10. Bouwman MG, Hollak CEM, van den Bergh Weerman MA, Wijburg FA, Linthorst GE. Analysis of placental tissue in Fabry disease with and without enzyme replacement therapy. *Placenta.* 2010;31:344–6.
11. Iwafuchi Y, Maruyama H, Morioka T, Noda S, Nagata H, Oyama Y, et al. Enzyme replacement therapy in a patient of heterozygous Fabry disease: clinical and pathological evaluations by repeat kidney biopsy and a successful pregnancy. *CEN Case Rep.* 2017;6:210–4.