

Artículo original

Evaluación de las neuroimágenes y descripción del compromiso multisistémico en una familia con enfermedad de Fabry



Norberto Guelbert^a, Juan Politei^{b,*}, Marina Szlago^b, Hugo Robledo^c, Sebastian Lescano^d, Alicia Giner de Ayala^a y Celia Angaroni^a

^a Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO), Córdoba, Argentina

^b Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas (FESEN), Laboratorio de Neuroquímica Dr N. A. Chamoles, Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Radiología y Neuroimágenes, Conci-Carpinella, Córdoba, Argentina

^d Departamento de Neuroimágenes, Hospital Juan A. Fernandez, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de noviembre de 2014

Aceptado el 14 de enero de 2015

On-line el 13 de febrero de 2015

Palabras clave:

Agalsidasa beta

Dolor neuropático

Enfermedad de Fabry

Glicosfingolípidos

Stroke

R E S U M E N

La enfermedad de Fabry es el resultado de la deficiencia de alfa-galactosidasa A lisosomal, lo que resulta en depósito progresivo y patológico de glicosfingolípidos en varias estirpes celulares. El dolor neuropático suele ser la primera manifestación en las variantes fenotípicas clásicas. Asociada a la insuficiencia renal y cardíaca, los accidentes cerebrovasculares pueden derivar en la muerte de los pacientes. Se describen los hallazgos de la evaluación clínica completa y de las neuroimágenes en 9 pacientes pertenecientes a una misma familia. Todos los pacientes presentaron acroparestesias y el 33% de los casos mostró lesiones isquémicas periventriculares silentes, así como en otro paciente se evidenciaron lesiones compatibles con un proceso inflamatorio. La enfermedad de Fabry debe ser incluida por los neurólogos dentro de las posibilidades diagnósticas en pacientes jóvenes con dolor neuropático (neuropatía de fibras finas) y en pacientes con stroke criptogénico debido a la posibilidad de un tratamiento específico que ha demostrado ser más eficaz cuanto más temprano sea indicado.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuroimaging assessment and multisystemic involvement description in a family with Fabry disease

A B S T R A C T

Fabry disease is a lysosomal storage disease caused by an inborn deficiency of alpha-galactosidase A, which results in progressive accumulation of glycolipids in different cells and tissues. Neuropathic pain is usually the first symptom in classical variant. Chronic

Keywords:

Agalsidase beta

Neuropathic pain

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpolitei@hotmail.com (J. Politei).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2015.01.002>

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fabry disease
Glycolipids
Stroke

kidney disease and heart involvement associated with stroke are the main causes of death in Fabry patients. We present the complete assessment of clinical sign and symptoms and the neuroradiological evaluation in nine patients from a single family with Fabry disease. All cases showed neuropathic pain and 33% presented silent ischemic lesions in brain imaging, as well as also other case with multiple inflammatory findings. Fabry disease should be included by neurologists as part of screening in young patients with small fiber neuropathy and cryptogenic stroke due the chance of specific enzyme replacement therapy that showed better outcomes in early stages of the disease.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es el resultado de la deficiencia de alfa-galactosidasa A (α Gal-A), lo que resulta en depósito progresivo y patológico de glicoesfingolípidos¹, predominantemente globotriaosilceramida (Gl_3). Esta entidad, de herencia ligada al cromosoma X, tiene una incidencia de 1/40.000 nacidos vivos en su forma clásica de presentación, aunque a la fecha las variantes de inicio del adulto pueden ser tan frecuentes como 1/3.100 nacidos vivos². El depósito de Gl_3 se puede observar en células endoteliales, periteliales, neuronas, podocitos, cardiomiocitos, etc.¹. Los primeros síntomas se expresan durante la niñez con dolor distal de tipo neuropático en los 4 miembros e hipohidrosis, asociado a lesiones cutáneas conocidas como angioqueratomas. Durante la adolescencia se agregan los depósitos de Gl_3 en la córnea (córnea verticilada), nuevas manifestaciones disautónomas, fatiga y disminución de la capacidad auditiva para, llegada la adultez, desarrollar insuficiencia renal y cardíaca, como también accidentes cerebrovasculares³.

Desde hace aproximadamente 13 años la EF ha dado un giro significativo debido a la posibilidad de terapia de reemplazo enzimático (TRE), donde la enzima deficiente puede ser administrada en forma intravenosa^{4,5}.

Objetivo

Presentar los hallazgos de la evaluación de la resonancia magnética cerebral y el compromiso multisistémico asociado en una familia con EF de la provincia de Córdoba, Argentina.

Pacientes y métodos

Se evaluaron un total de 9 pacientes (6 hombres) con diagnóstico definitivo de EF por test bioquímicos y/o moleculares y pertenecientes a la misma familia. Solo 2 pacientes al momento de la evaluación eran menores a 18 años: un niño de 16 años y una niña de 14 años. La presencia de compromiso cerebrovascular se evaluó con resonancia magnética cerebral (RMC) con resonador de 1,5T Signa Echo Speed (GE) System, con técnicas de adquisición estandarizadas para enfermedades cerebrovasculares (FLAIR, T1, T2 convencional, difusión y densidad protónica) y angiorresonancia de vasos intracraneanos sin contraste intravenoso. El examen clínico

neurológico periférico evaluó la funcionalidad de las fibras finas (discriminación de la temperatura con tubos de agua fría y tibia y pinchazo) y fibras gruesas (reflejos osteotendinosos, parestesia y propiocepción). El examen multisistémico incluyó evaluación oftalmológica, nefrológica (examen de proteinuria y microalbuminuria de 24 h e índice de filtrado glomerular medido con fórmula CKD-EPI) y cardiológica (examen ecocardiográfico y electrocardiográfico).

Resultados

Un total de 6 hombres (hemicigotos) y 3 mujeres (heterocigotas) fueron evaluados. Todos los pacientes presentaron niveles enzimáticos de α Gal-A disminuidos (tabla 1). El estudio molecular reveló en todos los casos la mutación c.874G>A (p. Ala292Thr), ubicada en exón 6 del gen *GLA* que produce el cambio del aminoácido alanina por treonina. Esta mutación ha sido descrita previamente y se relaciona con el fenotipo clásico (severo) de la EF. Esto puede explicar la presencia de niveles enzimáticos muy por debajo del límite inferior en todas las heterocigotas, aun cuando se ha descrito la presencia de un 40% de falsos negativos con esta técnica diagnóstica⁶. Todos los pacientes hemicigotos y 2 de las 3 mujeres habían iniciado recientemente TRE con agalsidasa beta a 1 mg/kg cada 14 días.

El examen clínico neurológico y la historia clínica no evidenciaron signos ni síntomas compatibles con la sospecha de daño cerebrovascular en nuestros pacientes. La evaluación de la RMC mostró lesiones isquémicas puntiformes periventriculares en 2 pacientes hemicigotos y una paciente heterocigota. La ausencia de compromiso clínico llevó a definir como lesiones «silentes» a estos hallazgos (tabla 2). Solo una paciente heterocigota presentó dolicoectasia vertebrobasilar y 2 pacientes hemicigotos malformación de Arnold-Chiari tipo 1, siendo que otro mostró una lesión periventricular compatible con quiste neuroepitelial. Cabe destacar que una paciente sin signos clínicos de compromiso del sistema nervioso central y ausencia de las imágenes isquémicas previamente descritas en los otros pacientes, presentó múltiples imágenes supratentoriales bilaterales compatibles con lesiones inflamatorias diseminadas. El examen neurológico periférico no presentó anormalidades destacables, solo la presencia de disestesias típicas de la EF en todos los pacientes (comúnmente descritas en la literatura como acroparestesias) que aumentaban en intensidad durante la práctica de ejercicio, cambios de temperatura ambiental y fiebre.

Tabla 1 – Datos epidemiológicos. Actividad de α Gal-A en leucocitos (valor normal: 21-60 nmol/h/mg)

| Paciente | Género | Edad al diagnóstico (años) | Actividad α Gal-A en leucocitos | Mutación | Terapia de reemplazo enzimático |
|----------|--------|----------------------------|--|----------|---------------------------------|
| 1 | M | 16 | 0,6 | A292T | Agalsidasa beta |
| 2 | M | 22 | 0,35 | A292T | Agalsidasa beta |
| 3 | M | 22 | 0,63 | A292T | Agalsidasa beta |
| 4 | M | 35 | 0,64 | A292T | Agalsidasa beta |
| 5 | M | 36 | 0,19 | A292T | Agalsidasa beta |
| 6 | M | 42 | 0,25 | A292T | Agalsidasa beta |
| 7 | F | 14 | 0,17 | A292T | Agalsidasa beta |
| 8 | F | 42 | 9,7 | A292T | Agalsidasa beta |
| 9 | F | 43 | 4 | A292T | No |

Tabla 2 – Hallazgos de la evaluación neuroimagenológica y multisistémica

| Paciente | Dolor neuropático | Isquemias en RMC | Arnold-Chiari tipo 1 | Dolicoectasia vertebrobasilar | Córnea verticilada | Microalbuminuria y/o proteinuria | Arritmia/HVI |
|----------|-------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------|
| 1 | + | - | - | - | + | - | - |
| 2 | + | + | - | - | + | - | - |
| 3 | + | - | - | - | + | - | - |
| 4 | + | - | + | - | + | + | - |
| 5 | + | + | + | - | + | + | - |
| 6 | + | - | - | - | + | + | - |
| 7 | + | - | - | + | + | + | - |
| 8 | + | - | - | - | + | - | - |
| 9 | + | + | - | - | + | - | - |

HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; RMC: resonancia magnética de cerebro.

El estudio cardiológico no mostró hipertrofia del ventrículo izquierdo en ninguno de los pacientes estudiados. La presencia de proteinuria fue evidente en 2 casos (un hemicigota y una heterocigota) y valores compatibles con microalbuminuria (sin proteinuria) fueron hallados en 2 casos masculinos. El índice de filtrado glomerular se encontró dentro de los valores normales. El examen de lámpara de hendidura mostró córnea verticilada en todos los pacientes evaluados.

Discusión

La EF es una enfermedad progresiva que afecta a varios órganos y sistemas, y la TRE ha demostrado cambiar el curso natural de la enfermedad. Del análisis de las RMC se evidenciaron lesiones isquémicas en un tercio de la serie estudiada, lo que se encuentra dentro de los valores reportados con

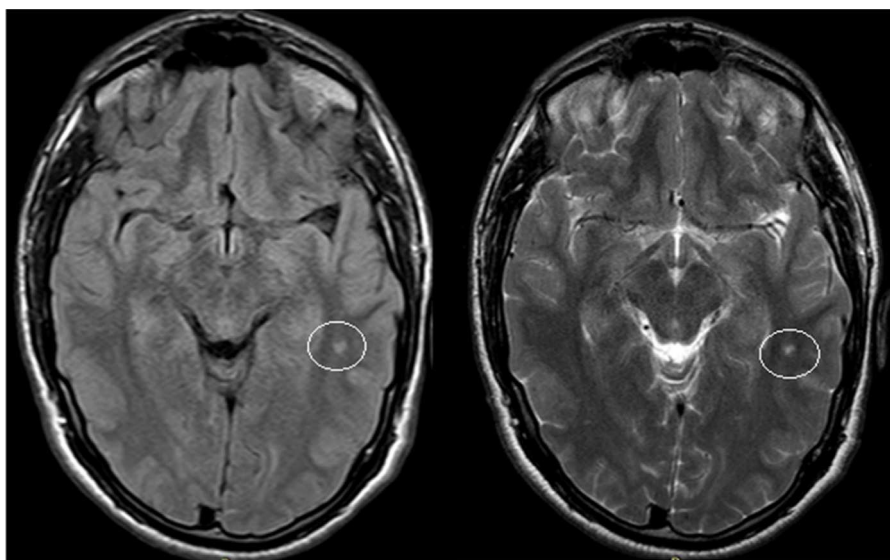


Figura 1 – Lesión isquémica lacunar temporal izquierda en el paciente número 2.

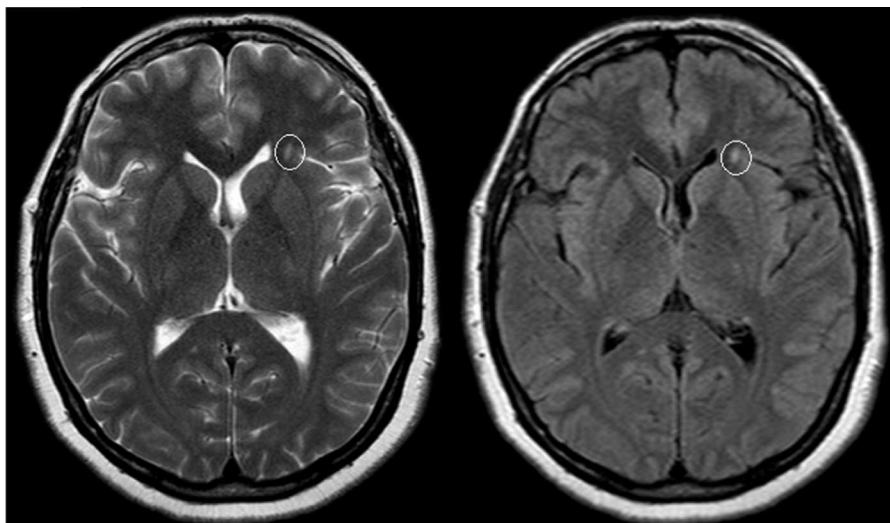


Figura 2 - Lesión isquémica lacunar adyacente a la prolongación frontal del ventrículo izquierdo en el paciente número 9.

anterioridad (figs. 1 y 2). Si bien las lesiones en RMC suelen describirse luego de los 30 años de edad⁷, algunos pacientes ya muestran lesiones isquémicas antes de los 20 años (fig. 2). Los mecanismos que se han reportado en relación a las lesiones cerebrovasculares son la presencia de estenosis luminal en pequeños vasos por depósito de Gl_3 a nivel endotelial y de las células del músculo liso vascular (CMLV), factores promotores de hipertrofia celular muscular vascular, falta de autorregulación cerebrovascular y un posible factor protrombótico asociado a la EF³. Actualmente se ha descrito que el daño a nivel de las CMLV en grandes vasos cerebrales puede resultar en la presencia de dolicoectasia de predominio vertebrobasilar⁸. Este hallazgo puede ser aún más frecuente y precoz que la aparición de las típicas lesiones lacunares periventriculares. Solo una paciente mostró signos de dolicoectasia vertebrobasilar en esta serie. La malformación de Arnold-Chiari tipo 1 ha sido descrita con mayor incidencia en la EF, no siendo clara la explicación de este hallazgo⁹. En

nuestra serie hemos evidenciado 2 casos de malformación de Arnold-Chiari tipo 1 sin presencia de la sintomatología clásicamente asociada a esta entidad. Si bien la fisiopatología de la EF no se ha relacionado con daño inflamatorio primario ni secundario a nivel renal, cardíaco ni cerebral, existen reportes donde se arribó a un diagnóstico final de coexistencia de EF y esclerosis múltiple u otras entidades relacionadas con neuroinflamación^{10,11}. Previamente Lidove et al.¹² reportaron algunos casos de meningoencefalopatía inflamatoria crónica, en base a los hallazgos en líquido cefalorraquídeo (LCR) y las características de las neuroimágenes. Estos hallazgos no han sido nuevamente descritos a la fecha. El patrón de imágenes hallado en una de nuestras pacientes puede ser descrito como compatible con lesiones inflamatorias (fig. 3). Debido a la ausencia total de síntomas, no se prosiguió con estudios de LCR, siendo planeado un control de RMC en 6 meses.

Del análisis del compromiso multisistémico cabe destacar la alta prevalencia de córnea verticilada (100% de nuestra

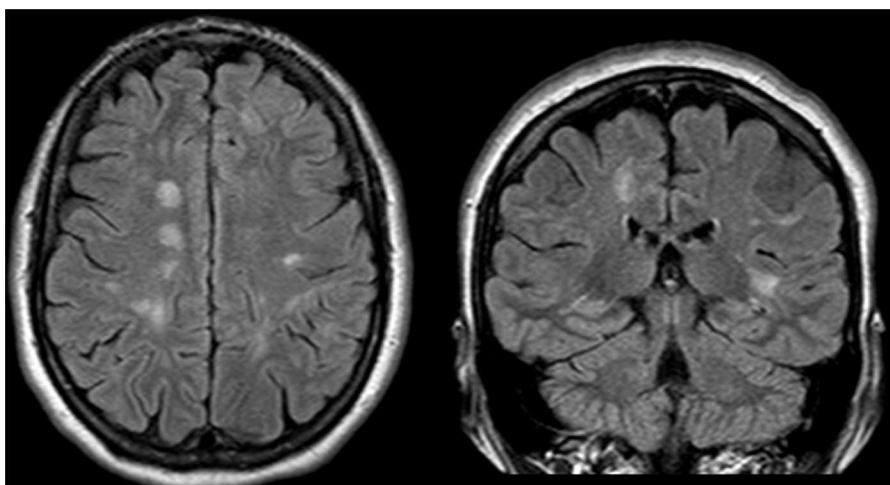


Figura 3 - Múltiples lesiones periventriculares y subcorticales a nivel supratentorial, compatibles con proceso inflamatorio, en el paciente número 8.

serie), situación que ha sido descrita previamente¹³. La ausencia de compromiso cardiológico posiblemente sea el hallazgo más discordante con la literatura en la actualidad.

El daño renal en la EF debe ser evaluado por medio de biopsia renal, ya que la ausencia de microalbuminuria y/o proteinuria no descarta el depósito de Gl₃ a nivel podocitario, endotelial, mesangial y tubular. Las biopsias renales efectuadas en pacientes pediátricos sin proteinuria ni caída del índice de filtrado glomerular muestran compromiso podocitario y borramiento concomitante de los pedicelos, situación que indefectiblemente resultará en proteinuria y progresión del daño renal¹⁴. Estos hallazgos han resultado en cambios de los paradigmas en la fisiopatología de la EF, siendo que la presencia de borramiento de pedicelos en la biopsia renal es criterio suficiente para iniciar la TRE, aun en ausencia de proteinuria. Nuestra serie mostró microalbuminuria y/o proteinuria en el 45% de los casos.

Actualmente 8 de los 9 pacientes se encuentran bajo TRE con agalsidasa beta en dosis de 1 mg/kg cada 14 días. Esta terapia ha sido aprobada en Europa, Japón, Latinoamérica y Estados Unidos. Los primeros estudios que llevaron a la aprobación de la agalsidasa beta para el tratamiento de la EF en el año 2001 se realizaron con pacientes con escasa afectación renal y fueron excluidos quienes presentaban una creatinina sérica mayor de 2,2 mg/dl, necesidad de diálisis o trasplante renal. Esta población mostró que luego de 5 meses de tratamiento con dosis de 1 mg/kg se logró una remoción completa del Gl₃ del endotelio capilar renal, cuantificado por medio de biopsia renal previa y posterior al tratamiento⁴. Estos resultados fueron reproducidos y mantenidos luego de 54 meses de tratamiento¹⁵.

La EF debe ser incluida por los neurólogos dentro de las posibilidades diagnósticas en pacientes jóvenes con dolor neuropático (neuropatía de fibras finas) y en pacientes con stroke criptogénico debido a la posibilidad de un tratamiento específico que ha demostrado ser más eficaz cuanto más temprano sea indicado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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.

Conflicto de intereses

Todos los autores han aprobado la versión final del manuscrito y no tienen conflictos de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:1172-750.
2. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31-40.
3. Politei JM. Update on the treatment of Fabry's disease: Pathophysiological concepts. *Rev Neurol.* 2010;51:561-70.
4. Eng CM, Gurrón N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345:9-16.
5. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2743-9.
6. 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;51:2082.
7. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:791-5.
8. Politei J, Schenone AB, Burlina A, Blanco M, Lescano S, Szlago M, et al. Vertebrobasilar dolichoectasia in Fabry disease: The earliest marker of neurovascular involvement? *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening.* 2014;2:1-6.
9. Germain DP, Benistan K, Halimi P. Chiari type I malformation in four unrelated patients affected with Fabry disease. *Eur J Med Genet.* 2006;49:419-25.
10. Invernizzi P, Bonometti MA, Turri E, Benedetti MD, Salviati A. A case of Fabry disease with central nervous system (CNS) demyelinating lesions: A double trouble? *Mult Scler.* 2008;14:1003-6.
11. Böttcher T, Rolfs A, Tanislav C, Bitsch A, Köhler W, Gaedeke J, et al. Fabry disease — underestimated in the differential diagnosis of multiple sclerosis? *PLoS One.* 2013;8:e71894.
12. Lidove O, Chauveheid MP, Caillaud C, Froissart R, Benoist L, Alamowitch S, et al. Aseptic meningitis and ischaemic stroke in Fabry disease. *Int J Clin Pract.* 2009;63:1663-7.
13. Sivley MD. Fabry disease: A review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci.* 2013;90:e63-78.
14. 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;51:767-76.
15. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1547-57.