



# PRIMERA EXPERIENCIA EN ESPAÑA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO POR SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA OTROS TRATAMIENTOS

**Dra. Mónica López Rodríguez**  
**Sº MEDICINA INTERNA**

# DIAGNÓSTICO

## Diagnóstico de sospecha:

Clínico. Muy difícil. Retrasos, errores diagnósticos.

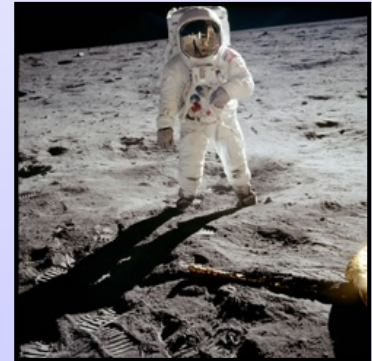
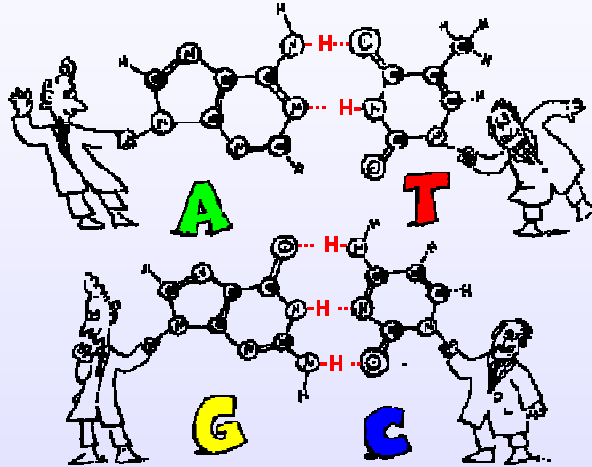
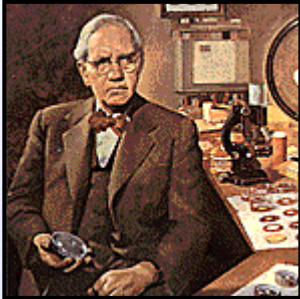
## Diagnóstico de confirmación:

Deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A en leucocitos, suero o fibroblastos, mediante radioinmunoensayo.

- $<0.06$  U/g en leucocitos (6.0-13.9)
- $<0.06$  U/L en suero (1.7-7.9)
- $<0.6$  U/g en fibroblastos (20.9-39.7)

En mujeres heterocigotas  $\rightarrow$  estudio genético

# 1898..... 1998



**1898..... 1998**

## **TRATAMIENTO SINTOMÁTICO**

**Crisis de dolor neuropático y acroparestesias:** carbamacepina, gabapentina o fenitoína.

**Angioqueratomas:** terapia láser con argón.

**Afectación renal:** control estricto de la tensión arterial con IECA o ARA-II (también en proteinuria). Si progresa a IR terminal, diálisis o trasplante renal.

**Prevención de accidentes cerebrovasculares:** sí antiagregación (anticoagulación?)

**Síntomas gastrointestinales:** dieta pobre en grasas, procinéticos, espasmolíticos.

# TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA

- 1970 Brady: formas activas de  $\alpha$ -galactosidasa A.
- 1989 Identificado y secuenciado gen, en banda 22 brazo largo cromosoma X (Xq22)
- 1998 Schiffmann: ensayo clínico de 9 meses de duración con 26 varones afectos (14 tratamiento enzimático y 12 placebo), con infusiones bisemanales de 0.2 mg/kg de enzima o placebo.

**CONCLUSIÓN:** bien toleradas por los pacientes, mejoría significativa en el dolor neuropático, la función renal, la conducción cardiaca y el aumento de peso.

*N Engl J Med* 1973;289:9-14

*JAMA* 2001;285:2743-9.

# TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA

## Agalsidasa Alfa (Replagal®)

Obtención

Recombinación genética

Dosis

0,2 mg/Kg de peso

Vía

Intravenosa

Velocidad de administración

40 minutos

Intervalo

Cada 2 semanas

## Agalsidasa Beta (Fabrazyme®)

Obtención

Origen animal

Dosis

1 mg/kg de peso

Vía

Intravenosa

Velocidad de administración

15 mg/hora (inicial). Aprox 2 horas

Intervalo

Cada 2 semanas

# ENFERMEDAD DE FABRY



Base de Datos Internacional  
FOS (Fabry Outcome Survey)

**Agosto 2007**

**1.399 pacientes (681 varones)**

**683 pacientes con TSE (49%)**

# ENFERMEDAD DE FABRY EN ESPAÑA

- 1<sup>er</sup> caso publicado, en 1968
- Casos esporádicos y aislados

## Entidad casi desconocida

- 2004: Serie de 24 pacientes con enfermedad de Fabry

### Enfermedad de Fabry en España. Análisis de 24 casos

Miguel Ángel Barba Romero<sup>a</sup> y Abelardo García de Lorenzo y Mateos<sup>b</sup>,  
en representación del Grupo Español de Estudio de FOS\*

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete. Albacete.

<sup>b</sup>Departamento de Formación Médica Continuada. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

*Med Clin (Barc) 2004;123(2):57-60*





**GETEF**

Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry

# ENFERMEDAD DE FABRY EN ESPAÑA



**Abril 2005**

# Tratamiento de sustitución enzimática

**INDEPENDIEMENTE DE LA EDAD Y EL SEXO,  
SE DEBE INICIAR:**

**CON UN CRITERIO MAYOR O DOS MENORES**

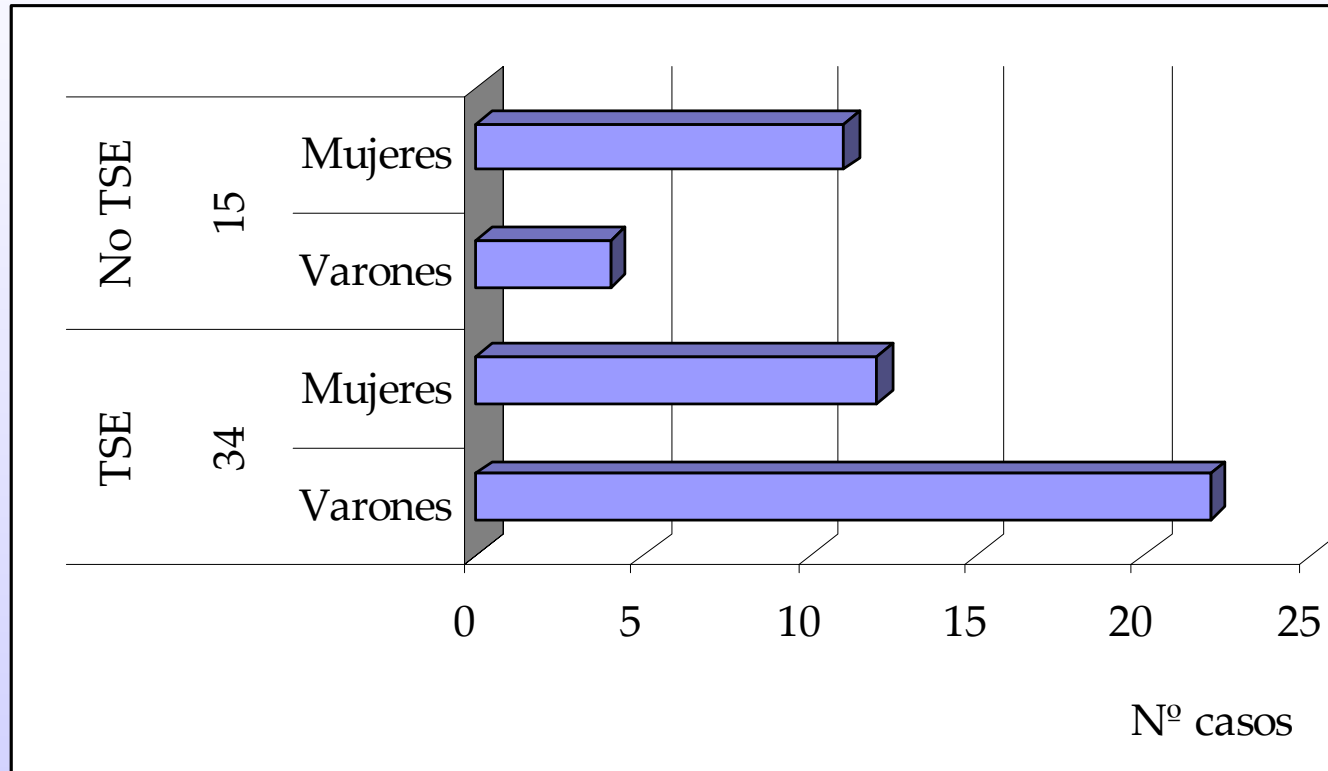
## **CRITERIOS MAYORES**

- **Neuropatía dolorosa**
- **Proteinuria**
- **Insuficiencia renal**
- **Afectación cardíaca**
- **Enfermedad vasculocerebral**
- **Biopsia renal compatible**

## **CRITERIOS MENORES**

- **Hipoacusia-vértigo**
- **Afectación digestiva**
- **Astenia severa**
- **Fiebre**
- **Afectación osteoarticular**
- **Retraso crecimiento**
- **Microalbuminuria**
- **Acroparestesias**

# Distribución de pacientes según recibieran tratamiento o no con agalsidasa alfa.



**Abril 2005**

## **ORIGINALES**

### **Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática**

Alberto Rivera Gallego<sup>a</sup>, Mónica López Rodríguez<sup>b</sup>, Francisco Javier Barbado Hernández<sup>b</sup>, Miguel Ángel Barba Romero<sup>c</sup>, Abelardo García de Lorenzo y Mateos<sup>d</sup> y Guillén Pintos Morell<sup>e</sup>, en representación del Grupo Español de Estudio de Fabry Outcome Survey\*

<sup>a</sup>*Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra.*

<sup>b</sup>*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

<sup>c</sup>*Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete. Albacete.*

<sup>d</sup>*Departamento de Formación Médica Continuada. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

<sup>e</sup>*Unidad de Nefrología y Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.*

*Med Clin (Barc). 2006;127(13):481-4*

# Distribución de los pacientes en tratamiento con TSE, según sexo y tiempo de tratamiento con agalsidasa alfa.

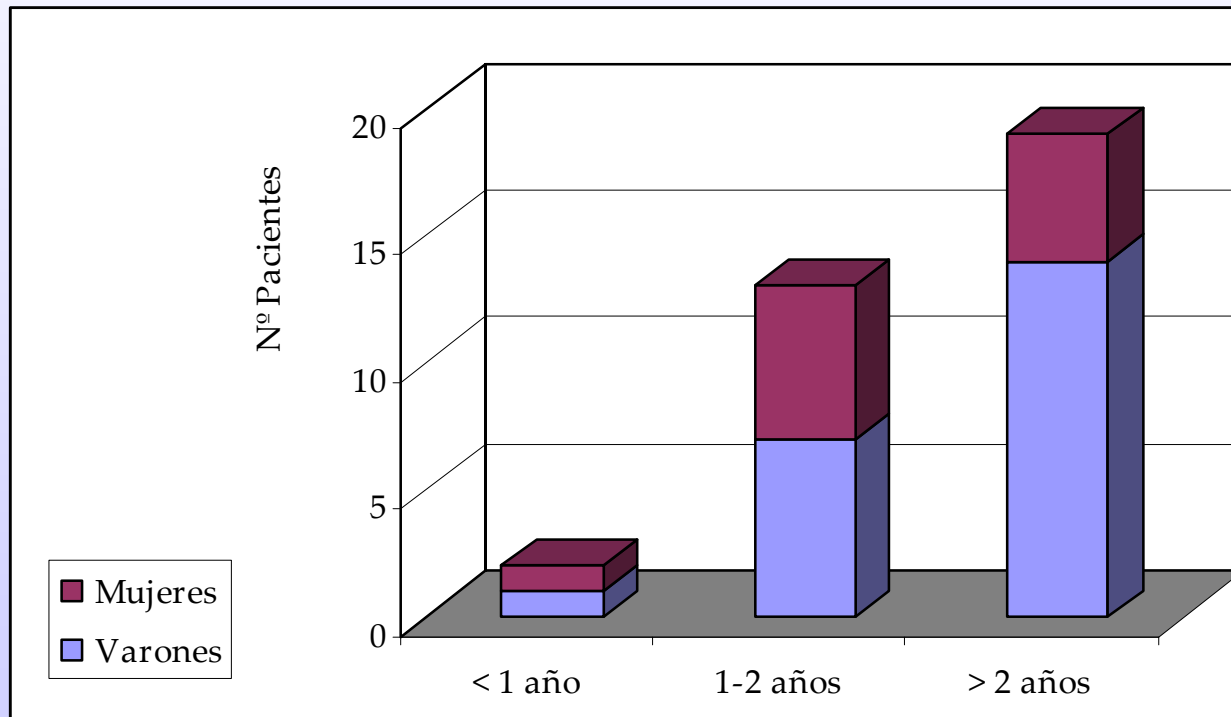


TABLA 1

Síntomas al inicio del tratamiento

Síntomas	Varones	Mujeres	Total
Dolor neuropático	16 (80%)	10 (76,9%)	26 (78,8%)
Angioqueratomas	18 (90%)	4 (30,8%)	22 (66,7%)
Alteración de la sudación	19 (95%)	3 (23,1%)	22 (66,7%)
Dolor abdominal	11 (55%)	5 (38,5%)	16 (48,5%)



**Dolor neuropático**

**Angioqueratomas**

**Alt. sudoración**

# Función renal glomerular

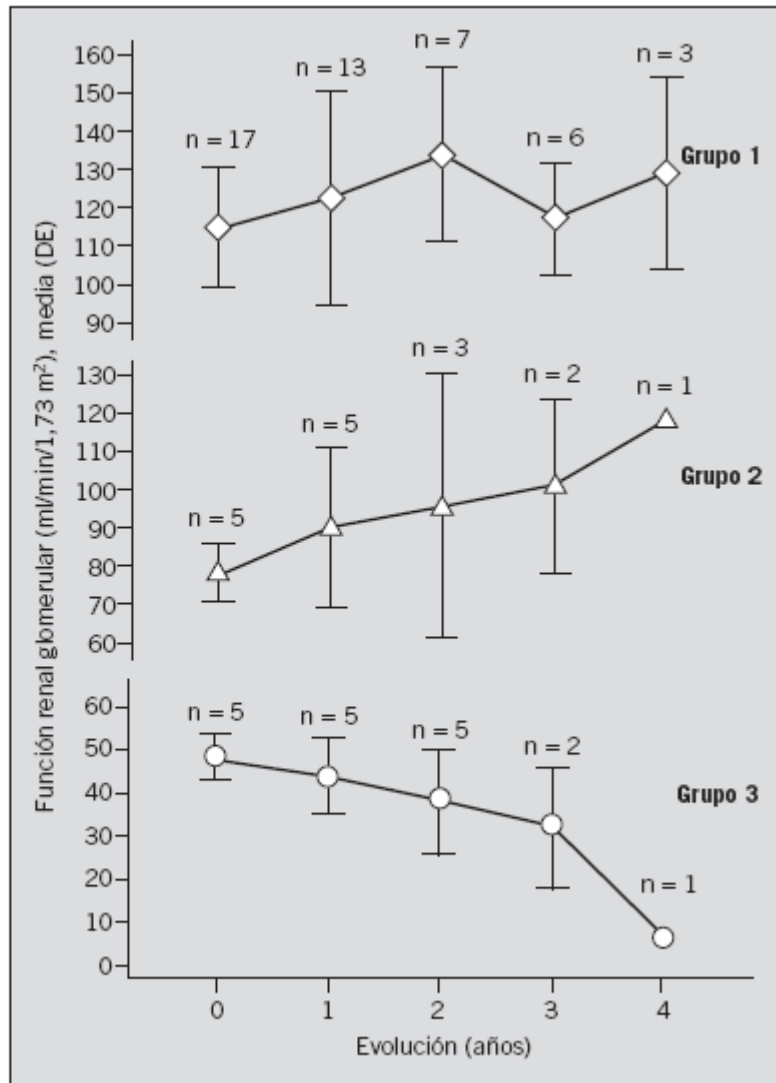
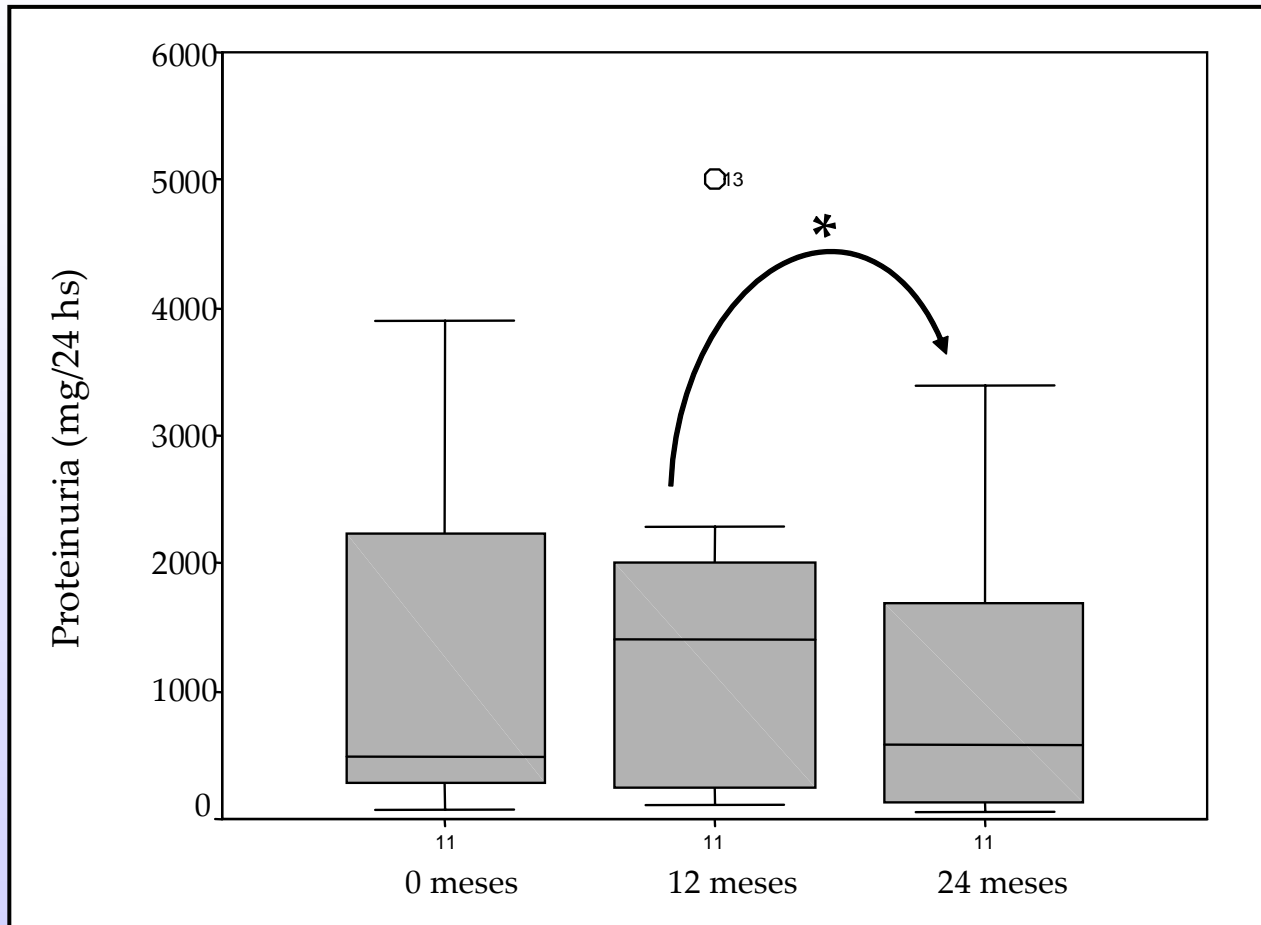


Fig. 1. Evolución de la función renal glomerular por grupos (grupo 1 > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; grupo 2: entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; grupo 3: entre 30 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El rombo, el triángulo y el círculo representan medias, y las patillas, la desviación estándar (DE). N: número de casos.



# Proteinuria



Evolución en los valores de proteinuria en 11 pacientes en tratamiento con TSE. (\*):  $p=0,015$

# HVI (espesor pared posterior VI)

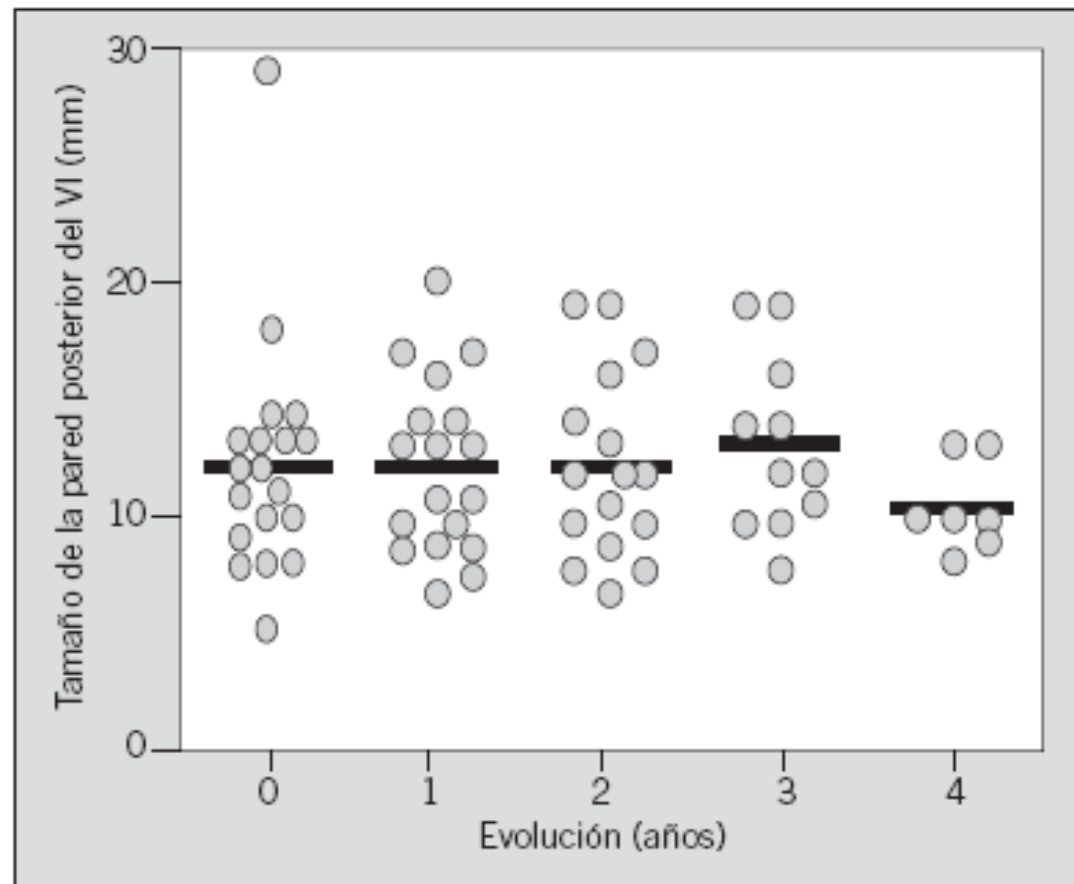


Fig. 2. Evolución del tamaño de la pared posterior del ventrículo izquierdo (VI) en 31 enfermos. Las líneas representan medias, y los círculos, los valores individuales.

# RESULTADOS: VARONES vs MUJERES

	Nº casos	
	Varones	Mujeres
De 0 a 5 manifestaciones clínico-biológicas	5	15
De 6 a 15 manifestaciones clínico-biológicas	13	7
Más de 15 manifestaciones clínico-biológicas	8	1

**p=0,001**

# RESULTADOS: VARONES vs MUJERES

Afectación	Nº casos		Significación estadística
	Varones	Mujeres	
Córnea verticillata	9	7	NS
Angioqueratomas	20	4	<b>p&lt;0,05</b>
Anhidrosis/hipohidrosis	14	2	<b>p&lt;0,05</b>
HVI	10	3	NS
Proteinuria	11	4	NS
Pérdida audición	10	2	<b>p&lt;0,05</b>
AIT/ictus	4	1	NS

**Diferencias en algunas manifestaciones clínico-biológicas entre varones y mujeres con enfermedad de Fabry.**

**NS: No significativo.**

# **TSE en Mujeres**

**Las mujeres, en contra de lo establecido previamente, no son únicamente portadoras sino que también son enfermas; predominando las formas de expresión moderadas.**

**Por tanto, se benefician igualmente del TSE.**

# CONCLUSIÓN TSE

**El tratamiento de sustitución enzimática logra detener la progresión de la enfermedad de Fabry, con estabilización de los parámetros empleados como marcadores de respuesta: filtrado glomerular renal, proteinuria y espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo.**

*Med Clin (Barc). 2006;127(13):481-4*



## SEGUIMIENTO PACIENTES CON TSE

### Cada infusión:

Signos vitales

Efectos adversos

Medicación concomitante

### Cada 3 meses:

Sistemático sangre-orina

Escala de Dolor

### Cada 6-12 meses:

Aclaramiento de creatinina

Proteinuria 24 horas

Ecocardiograma

Doppler Tisular

RNM cerebral si basal anormal

Audiometría

Examen oftalmológico

Escala de Calidad de Vida

ECG

# TSE en domicilio

**Table 3.** *Basic requirements for the provision of good quality home care.*

---

- An effective system of close liaison between the hospital team, the patient and carer(s), and the home care services
  - Convenient delivery of pharmaceuticals and clinical supplies to the patient's home and the availability of appropriate storage facilities
  - Specialist nurses in the community to support home treatment, either administering the ERT or training the patient/carer to administer the infusions (training or treatment is individualized to each patient's specific needs)
  - A clear policy for dealing with emergency home care nurse call-outs and management of potential adverse events, including drug-related reactions
-



# CONSEJO GENÉTICO

- Elemento esencial en la atención de los pacientes.
- Ofrece información al paciente y su familia acerca de las manifestaciones clínicas y de las posibilidades de transmisión.
- Cuando se detecta un caso de EF, es obligado el estudio familiar, la información sobre el tipo de herencia y ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal.
- Selección de sexo.

... ¿y el futuro?



# MOLECULAR CHAPERONE THERAPY

## Terapia de “acompañante” (“carabina”) molecular

Proteína ( $\alpha$ -galactosidasa) con configuración anormal, por mutación *missense* (cambio de un aminoácido por otro), sería destruida por el retículo endoplásmico:

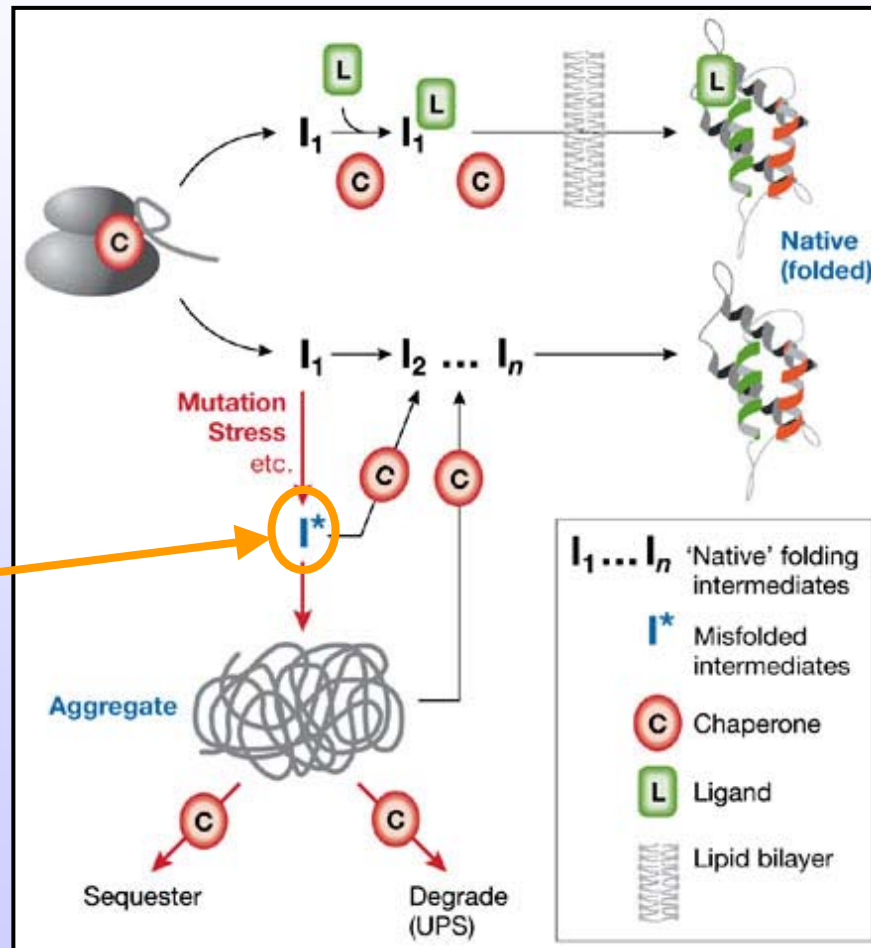
- Disminuiría actividad enzimática
- No podría metabolizar el sustrato (Gb3).

... Si se une a “molécula acompañante” (chaperone), adquiere su configuración correcta y puede realizar su función.

**Actualmente: ensayos clínicos en fases iniciales en Fabry y Gaucher tipo I.**

# MOLECULAR CHAPERONE THERAPY

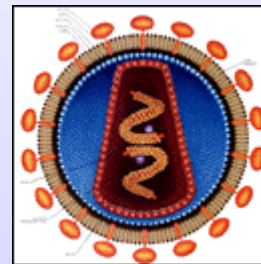
## Terapia de “acompañante” (“carabina”) molecular



$\alpha$ -galactosidasa mutada (*missense*)

# TERAPIA GÉNICA

Uso de vectores (lentivirus, retrovirus, adenovirus)  
(fase de experimentación animal)



**Bioluminescent imaging of a marking transgene and correction of Fabry mice by neonatal injection of recombinant lentiviral vectors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:16909-16914.**

**Long-term correction of globotriaosylceramide storage in Fabry mice by recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:3450-3454.**

## **... otros tratamientos**

Transplante de médula ósea.

Deprivación de sustrato (Gb3)

