

Susana Olivera González

# Valor de la cistatina C y NT-proBNP como marcadores biológicos en la enfermedad de Fabry

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Pérez Calvo, Juan Ignacio  
Torralba Cabeza, Miguel Ángel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**VALOR DE LA CISTATINA C Y NT-  
PROBNP COMO MARCADORES  
BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD  
DE FABRY**

Autor

Susana Olivera González

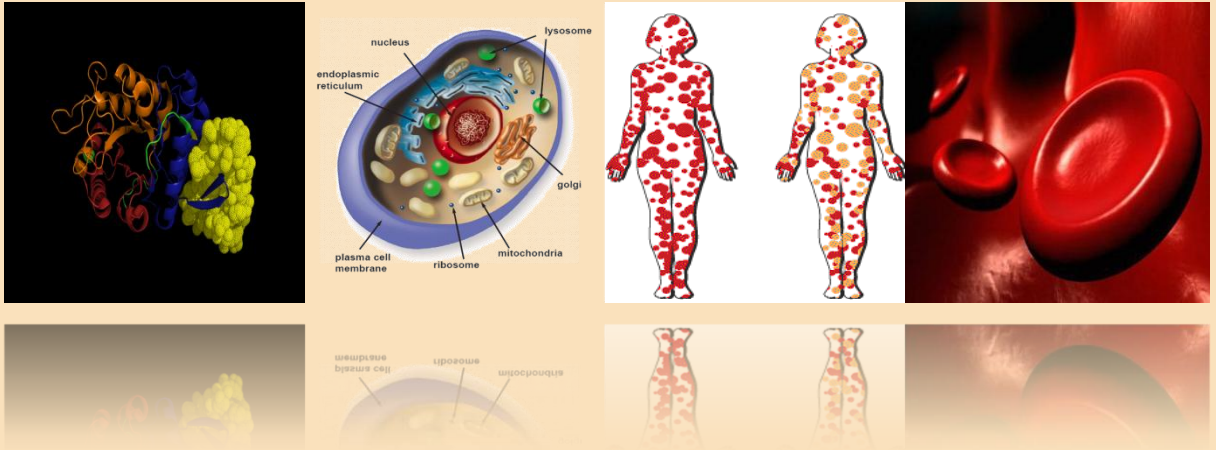
Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio  
Torralba Cabeza, Miguel Ángel

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2010





# VALOR DE LA CISTATINA C Y NT-proBNP COMO MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

TESIS DOCTORAL  
Susana Olivera González

DIRECTORES  
Miguel Ángel Torralba Cabeza  
Juan Ignacio Pérez Calvo

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



*A Miguel y Javier,  
sois la luz de mi vida*





Esta tesis se la dedico especialmente a mi familia.

A mis padres, María José y José María, ya que sin vosotros no podría haber realizado este proyecto. Gracias por una de las cosas más valiosas que me habéis dado: la educación. Gracias por los valores inculcados. Nunca podría agradecer tanto amor, esfuerzo, y sacrificio por vuestra parte, siempre sin pedir nada a cambio.

A mis hijos, Miguel y Javier. Vuestra llegada coincidió con el inicio y el final de esta tesis. Sois lo mejor que me ha pasado, y mi referente para el presente y el futuro.



## **AGRADECIMIENTOS**



Mi más sincero agradecimiento al Dr. Ramón Nuviala y D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Jesús Gordo, del Servicio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, y a D. Carmelo Antón, que contribuyeron con su tiempo para el análisis de las muestras de este estudio.

A mis compañeros de residencia, en especial a Anuska Aulés, Rocío Zamora, Pilar Martín y Marta Sánchez, por su apoyo, ayuda, y valiosos consejos.

Con especial cariño a los adjuntos del Servicio de Infecciosas y Medicina Interna: Julián Cuesta, Fernando Ruiz, Pilar Sampériz, Begoña de Escalante, Alfonso Baguer, Beatriz Amores, Miguel Ángel Torralba y Juan Ignacio Pérez. Gracias por los conocimientos inculcados, vuestra paciencia, orientaciones, vuestra manera de trabajar, que han sido fundamentales para mi formación como médico y como persona.

Muchas gracias a mis directores de tesis, Miguel Ángel Torralba Cabeza y Juan Ignacio Pérez Calvo, por la confianza que depositasteis en mí para realizar este proyecto. Sin vuestro apoyo, consejos y contribuciones esta tesis no habría sido posible. Gracias por vuestro esfuerzo y dedicación.

Y por último, pero no menos importante, muchas gracias a los adjuntos de mi sección. Sois unos excelentes profesionales, y mejores personas. Gracias por todo lo que me habéis transmitido, no sólo de conocimientos médicos.



# ÍNDICE

	<u>Página</u>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	5
<b>INDICE</b>	9
<b>INTRODUCCIÓN</b>	15
<b>ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA ENFERMEDAD DE FABRY</b>	18
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	20
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b>	21
<b>PACIENTES HOMOCIGOTOS</b>	21
Lesiones cutáneas	22
Manifestaciones cardíacas	23
Manifestaciones neurológicas	25
Enfermedad renal	33
Alteraciones oculares	35
Manifestaciones gastrointestinales	37
Otras características clínicas	38
<b>PACIENTES HEMICIGOTOS ATÍPICOS</b>	40
Variante cardíaca	40
Otras variantes	41
<b>PACIENTES HETEROCIGOTOS</b>	42
<b>ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>	43
<b>PIEL</b>	44
<b>RIÑÓN</b>	45
<b>SISTEMA NERVIOSO</b>	47
<b>OJO</b>	48

CORAZÓN	48
OTROS TEJIDOS	49
<b>ASPECTOS MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE FABRY</b>	50
DEFECTO METABÓLICO EN LA ENFERMEDAD DE FABRY	50
Sustancias acumulada: globotriaosilceramida	50
El gen	51
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	52
Disfunción endotelial y aterosclerosis	59
Disregulación del tono vascular en la disfunción endotelial	61
Disfunción endotelial y estado protrombótico	62
Disfunción endotelial y pronóstico en la enfermedad cardiovascular	64
Disfunción endotelial y enfermedad de Fabry	64
CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO-FENOTIPO	65
<b>FISIOPATOLOGÍA</b>	66
SISTEMA VASCULAR	67
SISTEMA NERVIOSO	68
RIÑÓN	69
CORAZÓN	69
OTRAS AFECTACIONES	71
<b>DIAGNÓSTICO</b>	72
EVALUACIÓN CLÍNICA	72
FENOCOPIAS	75
DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE HEMICIGOTOS AFECTADOS	77



DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LOS HETEROCIGOTOS	77
<b>TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN</b>	<b>78</b>
MANEJO MÉDICO	78
DIÁLISIS Y TRANSPLANTE RENAL	80
CONSEJO FAMILIAR Y GENÉTICO	81
DIAGNÓSTICO PRENATAL	82
REEMPLAZO ENZIMÁTICO	82
OTRAS TERAPIAS	83
Transplante de hígado fetal	83
Transplante de médula ósea experimental	83
Deplección de sustrato	83
<b>CISTATINA C</b>	<b>84</b>
CISTATINA C EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	85
CISTATINA C Y RIESGO CARDIOVASCULAR	88
<b>PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS</b>	<b>91</b>
EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP)	91
UTILIDADES EN LA CLÍNICA	94
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>97</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>101</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>105</b>
MATERIALES	107
1. Descripción de la muestra	107
1.1. Pacientes	107
1.2. Extracción, transporte y conservación de las muestras	108

1.3. Encuesta realizada a cada paciente	108
2. Materiales empleados	110
<b>MÉTODOS</b>	113
1. Procesamiento de las muestras.	113
1.1. Análisis de la cistatina C	113
1.1.1. Fundamento de la técnica	113
1.1.2. Determinación de la cistatina C	113
1.2. Análisis del NT-proBNP	115
1.1.1. Fundamento de la técnica	115
1.1.2. Determinación del NT-proBNP	116
2. Análisis estadístico	117
<b>RESULTADOS</b>	121
1. Análisis descriptivo de la muestra	123
1.1. Edad	123
1.2. Duración de la enfermedad	124
1.3. Tratamiento enzimático sustitutivo	125
1.4. Actividad de $\alpha$ -galactosidasa A plasmática y leucocitaria	126
1.5. Análisis de los genotipos	127
1.6. Análisis de los fenotipos	127
1.6.1. Análisis general	127
1.6.2. Afectación cardiovascular	129
1.6.3. Afectación renal	130
1.6.4. Afectación del SNP	131
1.6.5. Afectación del SNC	131

1.7. Cistatina C	131
1.8. Péptido natriurético	132
2. Análisis por tablas de contingencia	132
2.1. En función del género	132
2.2. En función de la afectación visceral	137
2.3. En función del tratamiento enzimático sustitutivo	141
2.4. En función de las mutaciones presentes	144
3. Tests de correlación	147
3.1. Cistatina C y afectación visceral	147
3.2. NT-proBNP y afectación visceral	148
4. Comparación de medias	151
5. Análisis de regresión múltiple	154
6. Curvas ROC	155
7. Resumen de los resultados más significativos	160
7.1. Estudio descriptivo	160
7.2. Coeficientes de correlación	160
7.3. Comparación de medias	162
7.4. Áreas bajo la curva e intervalos de confianza	162
<b>DISCUSIÓN</b>	165
1. Análisis de los resultados clínicos	167
2. Utilidad de la cistatina c y NT-proBNP en la enfermedad de Fabry	171
2.1. Valoración de la cistatina C	174
2.1.1. Cistatina C y disfunción endotelial	176
2.1.2. Cistatina C y remodelado cardíaco	177

2.2. Valoración del NT-proBNP	179
3. Consideraciones finales y limitaciones de nuestro estudio	180
<b>CONCLUSIONES</b>	185
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	189
<b>TABLAS Y FIGURAS</b>	217
<b>ANEXOS</b>	223
<b>ABREVIATURAS</b>	241

## **INTRODUCCIÓN**



La enfermedad de Fabry es una tesaurismosis metabólica, que se produce por un error innato del catabolismo de los glicosfingolípidos, debido a la actividad defectuosa de la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A. El defecto enzimático es transmitido de forma recesiva ligada al cromosoma X, y conduce a la progresiva acumulación de glicosfingolípidos en los lisosomas de la mayoría de los tejidos corporales. El principal glicosfingolípido acumulado es la globotriaosilceramida o galactosil-galactosil-glucosil-ceramida. Los depósitos birrefringentes se han encontrado principalmente en los lisosomas del endotelio vascular, pero también en otro tipo de células, como miocardiocitos, células nerviosas, células renales, y en menor medida, en el sistema retículo-endotelial, células del tejido conectivo, células epiteliales de la córnea, así como en otros tejidos<sup>1</sup>. Esta acumulación progresiva es la responsable de la disfunción celular, que conduce a la remodelación tisular, fibrosis, isquemia, y finalmente daño orgánico grave<sup>3</sup>.

Clínicamente, los pacientes tienen una lesión característica cutánea, que se denominó angioqueratoma corporal difuso universal. También padecen acroparestesias, crisis episódicas de dolor intenso, opacidades corneales lenticulares, hipohidrosis, e insuficiencia cardíaca y renal. La muerte se produce en la edad adulta por insuficiencia renal, cardíaca, y/o complicaciones cerebrales de la enfermedad vascular.

Las mujeres suelen estar asintomáticas o presentar fenotipos de la enfermedad atenuados, probablemente por la inactivación no randomizada de uno de los cromosomas X.

## **ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA ENFERMEDAD DE FABRY**

En 1898, dos dermatólogos, Anderson en Gran Bretaña, y Fabry en Alemania, de forma independiente, describieron los primeros pacientes con angioqueratoma corporal difuso. El paciente que estudió Anderson se trataba de un hombre de 39 años que tenía proteinuria, deformidades en los dedos, venas varicosas, y linfedema. A causa de la proteinuria, Anderson sospechó que la enfermedad se trataba de un trastorno generalizado, y que los vasos anormales podían encontrarse en los riñones, así como en la piel. También hizo notar que la lesión vascular no se trataba de una neoformación como podría dar a entender el sufijo “oma”, sino una ectasia de los capilares cutáneos<sup>4</sup>.

Fabry realizó el diagnóstico de púrpura nodular en un niño de 13 años, al que siguió su evolución a lo largo de 30 años. Fabry documentó la presencia de albuminuria, además de las lesiones cutáneas, así como la presencia de pequeños aneurismas vasculares, por lo que clasificó su caso como un angioqueratoma corporal difuso, una designación que aún persiste, sobre todo entre los dermatólogos<sup>5</sup>.

Varios investigadores hicieron contribuciones a la descripción clínica de la enfermedad. Steiner, Voerner y Gunther describieron a pacientes hemiciptos con anhidrosis y acroparestesias intermitentes, que se agravaban con los cambios de temperatura. En estos pacientes, el examen de una biopsia de piel mostró atrofia de las glándulas sudoríparas y dilatación aneurismática de los capilares<sup>6,7</sup>. Weicksel fue el primero en describir las características opacidades corneales y las anomalías vasculares de la conjuntiva y la retina<sup>8</sup>. En 1947, Pompen y cols, notificaron los primeros hallazgos postmortem en dos



hermanos afectados, que habían fallecido por insuficiencia renal. La observación más importante fue la presencia de vacuolas anormales en los vasos de todo el cuerpo<sup>9</sup>.

Sobre la base de estos hallazgos, sugirieron que la enfermedad se trataba de un trastorno generalizado por depósito. Posteriormente, Scriba definitivamente estableció la naturaleza de los lípidos del material almacenado, y Hornbostel y Scriba fueron los primeros en confirmar el diagnóstico histológico en un paciente vivo mediante la demostración de depósitos de lípidos en los vasos de una biopsia cutánea<sup>10-12</sup>. Aunque la incidencia familiar de la enfermedad fue reconocida anteriormente, no fue hasta 1965 cuando Opitz et al, documentaron la herencia recesiva ligada al cromosoma X mediante el análisis genético<sup>13</sup>.

En 1963, Sweeley y Klionsky aislaron y caracterizaron dos glicoesfingolípidos neutros (globotriaosilceramida y galactosilceramida), de los riñones de la necropsia de un varón homocigoto<sup>14</sup>. De esta manera, se clasificó la enfermedad de Fabry como una esfingolipidosis. Posteriores análisis químicos de varias muestras de pacientes con la enfermedad de Fabry, demostraron la marcada acumulación de globotriaosilceramida, y en menor medida de galactosilceramida<sup>15-17</sup>. Además, se ha observado la acumulación anormal de sustancias sanguíneas del grupo B, glicoesfingolípidos con la fracción terminal galactosil, en pacientes de los grupos sanguíneos B o AB<sup>18</sup>. En 1967, Brady et al, demostraron que el defecto enzimático se producía en la ceramida-trihexosidasa, una hidrolasa del grupo galactosil lisosomal, necesaria para el catabolismo de la globotriaosilceramida<sup>19</sup>. Kint, utilizando sustratos sintéticos, caracterizó la actividad enzimática defectuosa como una  $\alpha$ -galactosil-hidrolasa<sup>20-21</sup>. Posteriormente se descubrió que existían 2 enzimas

(denominadas  $\alpha$ -galactosidasas A y B), que hidrolizaban sustratos sintéticos con fracciones  $\alpha$ -galactosil, siendo la  $\alpha$ -galactosidasa A deficiente en la enfermedad de Fabry<sup>22-23</sup>. Se demostró posteriormente que la  $\alpha$ -galactosidasa B es una  $\alpha$ -N-acetilgalactosaminidasa, una hidrolasa lisosomal deficiente en las formas infantil y adulta de la enfermedad de Schindler, que se presenta con angioqueratomas y glicopeptiduria<sup>24-25</sup>. Por tanto, parece ser que sólo una galactosidasa lisosomal (la  $\alpha$ -galactosidasa A), es deficitaria en la enfermedad de Fabry.

La investigación de los defectos enzimáticos en la enfermedad de Fabry permite el diagnóstico de varones hemocigotos afectados, y la presunción de identificación de mujeres heterocigotas portadoras, así como el diagnóstico prenatal de fetos masculinos afectados<sup>26-29</sup>. El aislamiento de toda la cadena de cDNA y toda la secuencia genómica de la  $\alpha$ -galactosidasa A humana, permitió la caracterización de las mutaciones presentes en la enfermedad, mejorando la identificación de los portadores y el diagnóstico prenatal, y además ha promovido los esfuerzos para tratar la enfermedad con la enzima purificada recombinante<sup>30-31</sup>. En consonancia con la nomenclatura utilizada con otras lipidosis y para el beneficio de la recuperación de la información, parece aconsejable hacer referencia a la enfermedad mediante el defecto enzimático y mantenerlo en el uso común.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La frecuencia de la enfermedad de Fabry no ha sido bien determinada. Como la presentación clínica puede variar considerablemente, se estima una prevalencia de 1 cada 100.000 nacidos vivos, mientras que en varones la cifra

se sitúa en 1 de cada 40.000. Probablemente exista una infraestimación de la verdadera prevalencia debido al infradiagnóstico de la enfermedad en las mujeres. En los hombres los síntomas suelen aparecer en la adolescencia, mientras que las mujeres pueden tener síntomas a partir de la tercera década de la vida. La mayoría de las personas son de raza caucásica, aunque también se ha encontrado la enfermedad en afroamericanos y descendientes de hispanos o asiáticos<sup>1</sup>. En un estudio multicéntrico sobre accidentes cerebrovasculares (ACV) criptogenéticos, se sugiere que la prevalencia podría ser tan alta como el 1'2% de la población, lo que supondría una prevalencia superior a la de por ejemplo la mutación del factor V de Leiden<sup>31</sup>.

Debido a que la enfermedad de Fabry afecta a muchos órganos y sistemas, la morbilidad y mortalidad se relaciona con los efectos combinados de la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, y afectación cerebrovascular, y la muerte se produce por estas mismas causas sobre la cuarta o quinta décadas de la vida<sup>2</sup>.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

### **PACIENTES HEMICIGOTOS**

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry, se producen por el depósito progresivo de globotriaosilceramida en el endotelio vascular.

El debut clínico de la enfermedad normalmente ocurre durante la infancia o adolescencia, pero puede demorarse hasta la segunda o tercera décadas.

Manifestaciones tempranas incluyen crisis periódicas de dolor severo en extremidades (acroparestesias), la aparición de lesiones vasculares cutáneas (angioqueratoma), hipohidrosis, y las características opacidades corneales<sup>1</sup>.

### Lesiones cutáneas.

Las teleangiectasias pueden ser una de las manifestaciones más tempranas de la enfermedad, y que permitan el diagnóstico en niños. Hay un incremento progresivo en el número y tamaño de las lesiones vasculares cutáneas con la edad. Clásicamente, los angioqueratomas se desarrollan lentamente como teleangiectasias de color rojo violáceo, en la porción más superficial de la piel, y no desaparecen a la vitropresión. En las lesiones grandes puede existir una hiperqueratosis notable.



**Figura 1a.** Angioqueratoma corporal difuso.



**Figura 1b.** Angioqueratoma corporal circunscrito.

Los grupos de lesiones, son más densas entre el ombligo y las rodillas, y tienen tendencia a extenderse de forma bilateral y simétrica. La pelvis, espalda, glúteos, muslos, pene y escroto, están frecuentemente implicados, pero hay una gran variación en el patrón de distribución y la densidad de las lesiones interindividualmente. La afectación de la mucosa oral y conjuntival es frecuente, y otras áreas mucosas pueden estar también afectadas. También se han descrito variantes sin las características lesiones cutáneas<sup>33-35</sup>. Aunque las

telangiectasias pueden no ser evidentes en algunos pacientes, un cuidadoso examen de la piel, especialmente del escroto y ombligo, puede revelar lesiones aisladas. Además de estas lesiones cutáneas vasculares, un hallazgo temprano y casi constante de la enfermedad es la anhidrosis, o más frecuentemente hipohidrosis.

### Manifestaciones cardíacas.

Es frecuente la afectación cardíaca en las distintas variantes fenotípicas de la enfermedad de Fabry.

La enfermedad cardíaca ocurre en la mayoría de los hombres hemicigotos, y son hallazgos tempranos de esta afectación el aumento del ventrículo izquierdo, la afectación valvular, disfunción diastólica, y también alteraciones de la conducción<sup>36-37</sup>. La insuficiencia mitral es la afectación valvular más frecuente y típicamente se presenta ya en niños o adolescentes.

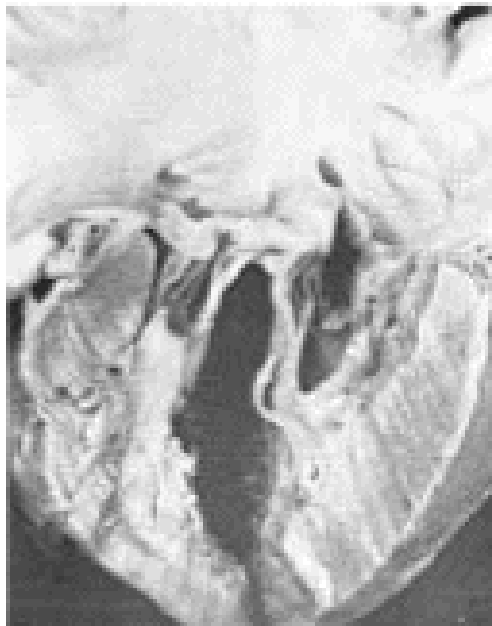
La afectación del miocardio y la posible afectación del sistema de conducción, produce anomalías electrocardiográficas, por el depósito de glicoesfingolípidos en el miocardio, entre las que se incluyen hipertrofia del ventrículo izquierdo, cambios en el segmento ST, e inversión de las ondas T.

Otras anomalías que se pueden producir son arritmias, como taquicardias supraventriculares intermitentes, o bradicardia en reposo, y acortamiento del intervalo PR<sup>38-40</sup>. EL intervalo PR se acorta, indicando una conducción atrioventricular acelerada con un progresivo depósito de lípidos en el haz de His<sup>41</sup>.

Se ha descrito bloqueo auriculoventricular completo y/o disfunción del nodo sinusal<sup>38-42</sup>. La infiltración del sistema de excitación provoca arritmias

potencialmente mortales, de tal manera que el 10-20% de los pacientes necesitan de la implantación de un marcapasos<sup>3</sup>.

Los estudios ecocardiográficos han demostrado un aumento en la incidencia del prolapso de la válvula mitral y un incremento del grosor del septo interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo<sup>43-45</sup>. Los hallazgos en el ecocardiograma en modo M y bidimensional, de los pacientes hemicigotos, son similares a los pacientes con amiloidosis<sup>46</sup>. La RM revela una marcada hipertrofia concéntrica y un aumento de la intensidad de la señal de la pared del ventrículo izquierdo. El tiempo de relajación en T2 está marcadamente prolongado a través del miocardio del ventrículo izquierdo. Los valores son mayores que los vistos en pacientes con hipertensión o miocardiopatía hipertrófica, presumiblemente por el depósito de glicolípidos<sup>46-47</sup>. También se ha descrito miocardiopatía hipertrófica obstructiva secundaria a infiltración por glicoesfingolípidos en el tabique interventricular<sup>48</sup>.



**Figura 2.** Hipertrofia ventricular izquierda en paciente con enfermedad de Fabry.

Manifestaciones tardías de la enfermedad cardíaca pueden incluir isquemia miocárdica en forma de angina de pecho o infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, y regurgitación mitral severa. Estos hallazgos pueden estar acentuados por una hipertensión sistémica relacionada con la afectación vascular de los vasos del parénquima renal<sup>49</sup>.

### Manifestaciones neurológicas.

Entre las afectaciones neurológicas se encuentran la alteración precoz de los sistemas nerviosos autónomo y periférico, y de forma tardía, el sistema nervioso central por afectación vascular.

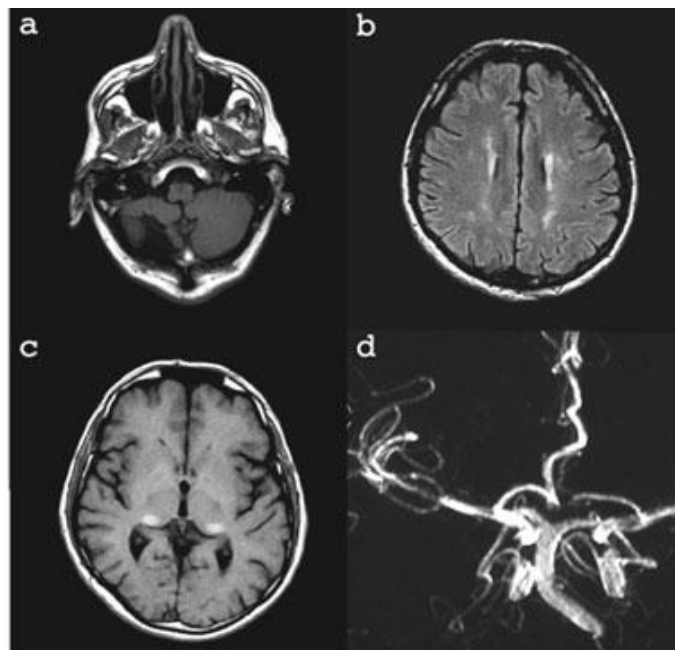
Las manifestaciones cerebrovasculares se producen primariamente por afectación multifocal de pequeños vasos y puede incluir trombosis, accidentes isquémicos transitorios, isquemia de la arteria basilar, aneurismas, convulsiones, hemiplejía, hemianestesia, afasia, desórdenes del laberinto, o hemorragia cerebral<sup>53</sup>. En un estudio de 43 casos, se describió una edad de establecimiento de 33'8 años, y los síntomas más frecuentes en orden decreciente fueron hemiparesia, vértigo, diplopia, disartria, nistagmus, náuseas/vómitos, cefalea, y ataxia, y la tasa de recurrencia fue del 76%. Estas manifestaciones se deben predominantemente a la arteriopatía de la circulación cerebrovascular<sup>54</sup>. También en un reciente estudio realizado en Alemania, se muestra una prevalencia de la enfermedad de Fabry del 4'9% en varones y del 2'4% en mujeres, en una cohorte de 721 pacientes menores de 55 años con ictus criptogénico<sup>55</sup>.

A partir de estos datos se estima que la enfermedad podría afectar al 1-2% del total de pacientes jóvenes con ictus de cualquier etiología. Estos datos

sorprenden por la alta prevalencia de la enfermedad de Fabry encontrada respecto a la diagnosticada en la práctica clínica habitual, por lo que es probable que esta entidad esté actualmente infravalorada. Se ha descrito la aparición de calcificaciones en los ganglios de la base en la tomografía computerizada de estos pacientes. Sin embargo, en muchos casos la tomografía computerizada resulta normal, por lo que es aconsejable realizar una resonancia magnética craneal como técnica de neuroimagen de elección ante la sospecha de esta entidad. La mayoría de los enfermos presenta infartos lacunares que predominan en el territorio posterior. En este sentido, un estudio de resonancia magnética en pacientes con enfermedad de Fabry<sup>56</sup> demostró que todos los enfermos mayores de 54 años tenían lesiones cerebrales. Recientemente se ha descrito una alteración de la señal en las secuencias potenciadas en T1 en la resonancia magnética en ambos núcleos pulvinares como un hallazgo altamente sugestivo de la enfermedad de Fabry, que se achaca a calcificación como consecuencia de la alteración de la circulación local<sup>57</sup>. Mitsias et al, revisaron de forma sistemática los datos de 43 varones y 10 mujeres que habían presentado un ictus. Observaron que la edad de presentación del ictus era unos siete años más precoz en los varones (33,8 años) que en las mujeres (40,3 años), y observaron que la recurrencia de un evento cerebrovascular se producía en el 76% de los varones y en el 60% en las mujeres<sup>58</sup>. Aunque se cree que la afectación estructural de la vasculatura cerebral desempeña un papel fundamental en los eventos isquémicos, la fisiopatología del ictus no está completamente aclarada en esta entidad. Una revisión de la literatura indica que la isquemia cerebral en pacientes con enfermedad de Fabry ya se produce con alteraciones vasculares leves o



moderadas y que las mujeres portadoras, con una forma menos agresiva de la enfermedad, presentan una alta recurrencia de trombosis intravasculares<sup>58</sup>. Además de las oclusiones vasculares por el depósito lipídico, los pacientes con enfermedad de Fabry pueden presentar otras causas que contribuyan al evento cerebrovascular, como la hipertensión arterial y la insuficiencia renal. Se piensa que el predominio de infartos lacunares podría responder a las altas tasas de hipertensión arterial nefrogénica, junto con la oclusión por depósito de las arterias perforantes<sup>59</sup>.



**Figura 3.** a) Infarto cerebeloso. b) Lesiones múltiples en sustancia blanca de ambos hemisferios. c) Señal hiperintensa simétrica en la región pulvinar. d) Vasos sanguíneos dilatados y tortuosos.

En los últimos años se han implicado nuevos mecanismos en la fisiopatología cerebrovascular de la enfermedad de Fabry. Recientemente se ha demostrado que estos pacientes presentan una disfunción endotelial, con niveles elevados de factores endoteliales protrombóticos y de la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, que inducen una situación procoagulante, una reactividad vascular funcional alterada debido a la disfunción autonómica, y un

incremento en la reactividad vascular mediada por el endotelio por vías independientes del óxido nítrico<sup>60</sup>.

Por otro lado, es probable que existan factores genéticos que modulen la expresión fenotípica de la enfermedad de Fabry, como han publicado Altarescu et al. Estos autores encuentran que diferentes polimorfismos en los genes de la interleucina 6, la sintetasa de óxido nítrico endotelial, el factor V y la proteína Z se asocian con un mayor grado de lesiones cerebrales detectadas en la resonancia magnética<sup>61</sup>.

La alteración de la sustancia blanca demostrada por RM es semejante en mujeres y varones en cuanto a distribución y gravedad<sup>62</sup>.

Se ha observado también un mayor diámetro de las arterias basílicas. Esta vasculopatía dilatada podría servir como screening de la enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedades cerebrovasculares, sobre todo en ictus criptogénicos<sup>63</sup>. Nuevos métodos de resonancia magnética como la RM de difusión puede ofrecer un patrón de cambios ultraestructurales incluso en pacientes jóvenes sin lesiones visibles de la sustancia blanca<sup>57</sup>. Se ha demostrado una alta frecuencia de la afectación del SNC en pacientes hemicigotos y heterocigotos con la enfermedad de Fabry, incluso en pacientes con un establecimiento temprano de la enfermedad e imágenes anormales en la resonancia magnética<sup>64</sup>. No existen diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a afectación del SNC, pero sí en la edad de establecimiento de la clínica de la enfermedad cerebrovascular, siendo más precoz en hombres.

En la resonancia magnética se observa una hipointensidad de las lesiones en T1 e hiperintensidad en T2, así como lesiones periventriculares y posteriores, predominantemente en la sustancia blanca. Aproximadamente un 60% de los

pacientes con enfermedad de Fabry tienen lesiones cerebrales clínicamente silentes.

En el sistema nervioso periférico, las fibras mielínicas pequeñas, las no mielínicas, y los ganglios autonómicos, son las estructuras que de forma más temprana y más frecuentemente se afectan. Tras el tratamiento enzimático sustitutivo no se han observado cambios en las lesiones de la resonancia magnética, e incluso se observó un empeoramiento de las mismas<sup>65</sup>.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurológicas, que pueden presentarse con una clínica similar. Varias enfermedades pueden presentarse con síntomas neurológicos recurrentes, incluso con una recuperación espontánea, como pueden ser las enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico, eritromelalgia), enfermedades infecciosas (fiebre reumática), etc, que incluso presentan otros síntomas acompañantes no neurológicos que también pueden estar presentes en la enfermedad de Fabry (como artralgias y astenia). Pero la enfermedad con la que principalmente se ha de realizar el diagnóstico diferencial es la esclerosis múltiple, ya que es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en adultos jóvenes. El error en el diagnóstico se produce por la similitud de los síntomas en ambas enfermedades, ya que no existe un test específico que pueda confirmar el diagnóstico de esclerosis múltiple de forma patognomónica. El diagnóstico es eminentemente clínico, mediante la confirmación de la diseminación en el tiempo y espacio de las lesiones, así como la exclusión de otras posibles etiologías. Para su diagnóstico, y catalogarla como esclerosis múltiple probable o definida, se utilizan los criterios de Poser o McDonald. Estos criterios se basan en las manifestaciones clínicas,

alteraciones de los potenciales evocados, bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo (LCR), y/o alteraciones en la neuroimagen (sobre todo en T2 en la RM). En 2005 se realizó una revisión de los criterios de McDonald (**Tabla 1**), en base al seguimiento realizado en los 5 años siguientes a su publicación en 2001, donde se suprime la exigencia de la detección de bandas oligoclonales en LCR, y se otorga más protagonismo a las imágenes obtenidas en la RM (nuevas lesiones en T2, así como lesiones medulares). De esta manera el diagnóstico se realiza de forma más rápida, sin restar sensibilidad y especificidad a estos criterios.

**Tabla 1.** Revisión de 2005 de los Criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM

<b>Presentación clínica</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM</b>
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguno
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por RM o Dos o más lesiones sugestivas de EM en la RM más LCR positivo o Esperar otro brote que implique una topografía diferente
Un brote; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada: por RM o Segundo brote clínico
Un brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (presentación monosintomática; síndrome clínico aislado)	Diseminación en el espacio demostrado por RM o Dos o más lesiones sugestivas de EM en la RM más LCR positivo y Diseminación en el tiempo, demostrada por: RM o Segundo brote clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente) y Dos o más de los siguientes: a. RM cerebral positiva (nueve lesiones en T2 o cuatro o más lesiones en T2) con PEV positivos b. RM medular positiva (dos o más lesiones focales en T2). c. LCR positivo

Tras un primer brote de déficit neurológico, es fundamental la realización de una RM, para demostrar lesiones en T2, aunque ninguna de las alteraciones visibles en la RM resulta patognomónica. Los síntomas neurológicos, en ambas enfermedades, pueden presentar una recuperación espontánea, que no posibilita el diagnóstico diferencial. Cuando en un paciente se produce esta clínica, el diagnóstico de esclerosis múltiple es el primero en sugerirse debido a la edad de presentación, ya que es una de las enfermedades que más frecuentemente afecta a adultos jóvenes. La instauración de acroparestesias, alteración de la función renal, de la función cardíaca, o un disco óptico indemne, orientarán hacia el diagnóstico de enfermedad de Fabry. En la literatura se han descrito varios casos en los que se diagnosticó pacientes con déficit neurológico inicialmente como esclerosis múltiple, y posteriormente, y debido sobre todo a la evolución en el tiempo, se catalogaron como enfermedad de Fabry<sup>65</sup>. Se ha de pensar en la enfermedad de Fabry en pacientes jóvenes con accidentes cerebrovasculares inexplicados, sobre todo en aquellos con infartos en el área vértebro-basilar. El diagnóstico correcto de la esclerosis múltiple debe ser realizado mediante la combinación de la clínica, tests de laboratorio, y los hallazgos en la RM. Un factor importante para el diagnóstico se puede obtener a partir de los antecedentes personales y familiares del paciente, así como del seguimiento clínico del mismo. El diagnóstico ha de ser tan exhaustivo como sea necesario, y aun en los casos en los que el diagnóstico pueda parecer obvio, es necesario descartar otras enfermedades. (**Tabla 2**).

Los cambios en la personalidad y el comportamiento psicótico pueden aparecer con la edad, y un estado transitorio de desorientación y confusión se puede

producir en asociación con una alteración del metabolismo hidroelectrolítico, generalmente secundario a enfermedad renal<sup>66-67</sup>.

Los signos neurológicos severos pueden estar presentes sin una evidencia de trombosis importante o hipertensión, y son presumiblemente debidos a enfermedad oclusiva multifocal de pequeños vasos<sup>67</sup>.

El síntoma más debilitante de la enfermedad de Fabry es el dolor. Existen 2 tipos descritos: crisis episódicas y disconfort constante. Las crisis comienzan con mayor frecuencia durante la infancia o adolescencia temprana, y es una señal de establecimiento de la enfermedad.

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de la Esclerosis Múltiple.

---

<b>E. inflamatorias:</b>	Lupus eritematoso sistémico, e. de Behçet, e. de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Eales, enfermedad de Dèvic, ....
<b>E. infecciosas:</b>	Enfermedad de Lyme, neurosífilis, enfermedad de Whipple, paraparesia espástica tropical, infección por VIH, otras infecciones víricas ,...
<b>E. vasculares:</b>	Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario y otros estados de hipercoagulabilidad, embolismo múltiple, CADASIL, malformaciones vasculares cerebrales o medulares, vasculitis primaria del sistema nervioso central, síndrome deSusac, ...
<b>E. degenerativas y genéticas:</b>	Ataxia y paraplejas hereditarias, ...
<b>E. metabólicas:</b>	Defecto de vitamina B12, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, citopatías mitocondrial, defecto adquirido de cobre, Enfermedad de Fabry ...
<b>Encefalomiелitis aguda diseminada</b>	
<b>Síndromes paraneoplásicos</b>	
<b>Otros:</b>	Mielopatía cervical, Arnold-Chiari, ....

---

Se producen por afectación del sistema nervioso periférico. Duran desde minutos hasta varios días, y consisten en un dolor lancinante y urente,

inicialmente en palmas y plantas. A veces el dolor se irradia a la porción proximal de las extremidades, y a otras partes del cuerpo<sup>53</sup>.

Las crisis de dolor se desencadenan habitualmente por fiebre, ejercicio físico, cansancio, estrés emocional, cambios rápidos de temperatura, y humedad.

Con la edad, las crisis periódicas generalmente disminuyen en frecuencia y severidad, pero en algunos pacientes aparecen con más frecuencia, y el dolor puede ser tan espantoso que el paciente puede plantearse el suicidio. Como generalmente el dolor se asocia con febrícula, y aumento de la velocidad de sedimentación globular, estos síntomas frecuentemente conducen a un diagnóstico erróneo de fiebre reumática, neurosis, o eritromelalgia<sup>68</sup>.

Además de estas crisis intermitentes, la mayoría de los pacientes se quejan de discomfort constante en sus manos y pies, caracterizado por sensación urente y parestesias tipo "hormiguelo". Estas acroparestesias pueden ocurrir diariamente, normalmente en las últimas horas de la tarde, y pueden representar una forma atenuada de las crisis episódicas de dolor lancinante. Aunque el dolor es un distintivo de la enfermedad, un 10-20% de los pacientes niegan cualquier historia de crisis de Fabry o acroparestesias. En la mayoría, los pacientes aprenden a adaptarse al dolor modificando su estilo de vida, e intentando evitar los factores precipitantes<sup>69</sup>.

Las alteraciones autonómicas que se producen consisten en hipo, anhidrosis (más frecuentemente hipohidrosis), mala tolerancia al esfuerzo y a los cambios de temperatura, y alteración en la regulación de la tensión arterial<sup>53</sup>.

### Enfermedad renal.

La nefropatía crónica es la principal causa de mortalidad en el fenotipo clásico.

El depósito progresivo de glicoesfingolípidos en el riñón produce proteinuria y otros signos de insuficiencia renal, con un deterioro progresivo de la función renal y desarrollo de azoemia en la edad media de la vida. Durante la infancia y adolescencia, en el sedimento de orina pueden aparecer proteínas, cilindros, hematíes, y células de descamación renal y del tracto urinario. Los lípidos birrefringentes con las características “cruces de malta” se pueden observar mediante microscopía de luz polarizada libres en la orina y en el interior de células de descamación en el sedimento urinario.



**Figura 4.** Afectación renal en la enfermedad de Fabry.



**Figura 5.** RM con contraste de los riñones, que muestra un sistema colector normal con prominentes quistes parapelvicos.

Con la edad, el empeoramiento renal progresivo se evidencia mediante una proteinuria significativa, isostenuria, y alteraciones de otras funciones tubulares renales, incluyendo la reabsorción tubular, secreción y excreción, por esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial<sup>70</sup>. En ocasiones se desarrolla poliuria y un síndrome similar a la diabetes insípida resistente a la vasopresina.



Además, puede haber también un incremento en la incidencia de los quistes simples renales<sup>71</sup>.

El deterioro gradual de la función renal y el desarrollo de azoemia normalmente ocurre en la tercera a quinta décadas de la vida, aunque el fallo renal se ha descrito desde la segunda década<sup>72</sup>. La muerte ocurre frecuentemente como resultado de la uremia, si no se lleva a cabo hemodiálisis crónica o un trasplante renal<sup>73</sup>.

#### Alteraciones oculares.

La afectación ocular se produce en la córnea, cristalino, conjuntiva y retina. En los pacientes hemicigotos y en la mayoría de las mujeres heterocigotos, se puede observar mediante la lámpara de hendidura, una opacidad corneal característica.

La lesión más precoz es la llamada *cornea verticillata*. Se trata de una inflamación difusa en la capa subepitelial, y en casos más avanzados, las opacidades aparecen de forma helicoidal, y se extienden desde un vértice central hacia la periferia de la córnea en forma de espirales.

Las opacidades corneales son inferiores y de color pálido, aunque varían desde un color blanco a marrón dorado, e incluso pueden ser apenas perceptibles. Típicamente, esta alteración corneal no produce alteración de la visión<sup>74-75</sup>.

Una alteración corneal indistinguible de la distrofia corneal de la enfermedad de Fabry, e inducida por fármacos, ocurre en pacientes con tratamientos prolongados con cloroquina o amiodarona.

En la enfermedad de Fabry también se producen frecuentemente opacidades del cristalino o cataratas. Se ha observado una alteración capsular anterior

granular, presente en un tercio de los hombres hemicigotos, y raramente en mujeres heterocigotas. Típicamente, estas opacidades lenticulares son bilaterales, e inferiores en su posición. Frecuentemente tienen una distribución triangular, con la base cerca del ecuador y alineadas radialmente. Una segunda, y posiblemente patognomónica opacidad lenticular se ha observado tanto en hemicigotos como heterocigotos. La opacidad es posterior y lineal, y aparece como un depósito blanquecino, casi siempre translúcido, dendrítico, de material fino granular. Estos depósitos irradian normalmente desde la parte central hasta el córtex posterior. Esta inusual opacidad ha sido denominada como catarata de Fabry, y se ve mejor mediante retroiluminación. Los pacientes no presentan afectación de la agudeza visual, y no es preciso intervenirlas quirúrgicamente<sup>76</sup>.

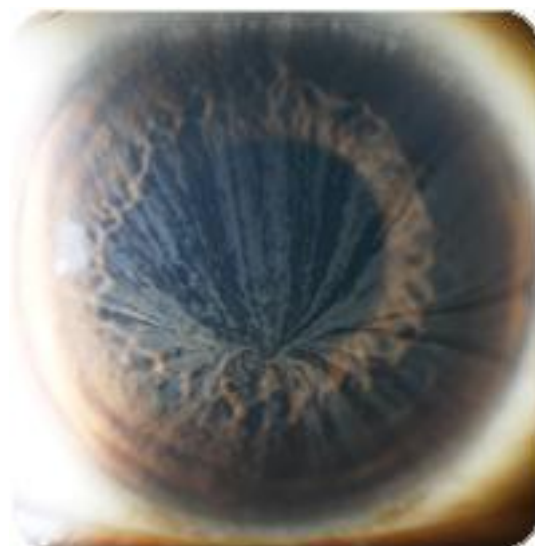


Figura 6. Cornea verticillata.

Las lesiones vasculares conjuntivales y retinianas son comunes y representan parte de la afectación difusa sistémica vascular. Estas lesiones ocurren en etapas tempranas de la vida en pacientes normotensos, y están caracterizadas

por leve a marcada tortuosidad de los vasos retinianos y conjuntivales. Hay una dilatación aneurismática sacciforme de vénulas de pared fina así como angulación de las mismas. Cuando la enfermedad progresa, los cambios retinianos se ven agravados por la asociación con hipertensión y uremia. La visión no se afecta por las lesiones vasculares de la conjuntiva y la retina. Sin embargo, puede producirse una pérdida de visión aguda en hombres como resultado de una oclusión completa de la arteria central de la retina<sup>77</sup>.

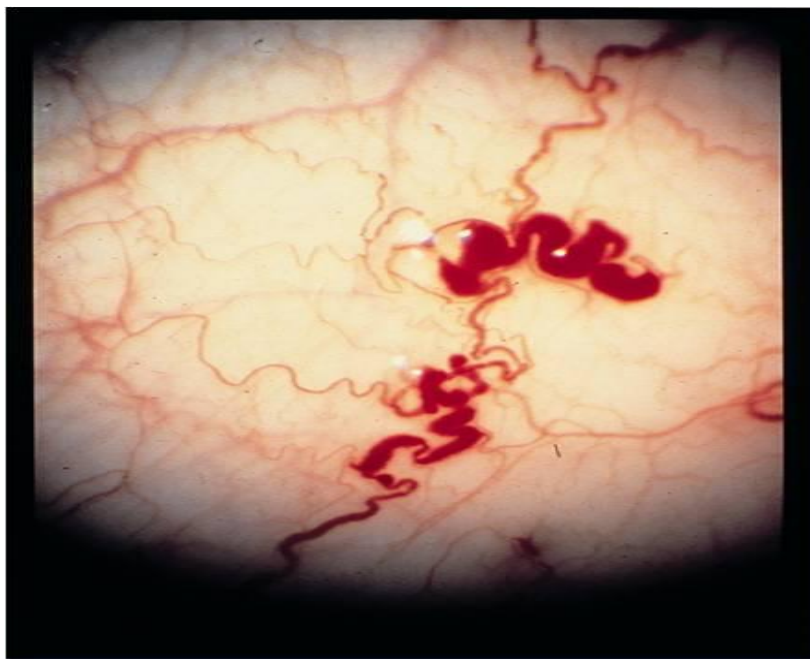


Figura 7. Dilatación y tortuosidad de los vasos sanguíneos retinianos en la enfermedad de Fabry.

Otros hallazgos oculares incluyen edema palpebral en ausencia de insuficiencia renal, atrofia óptica leve, papiledema, nistagmus, oftalmoplejía internuclear, y oclusión venosa retiniana<sup>78</sup>.

#### Manifestaciones gastrointestinales.

Los síntomas más frecuentes son diarrea episódica, dolor abdominal postprandial, y en menor grado, meteorismo, náuseas, vómitos, y dolor en flancos<sup>79</sup>. Estos síntomas se relacionan con el depósito de glicoesfingolípidos

en la pared de los vasos del intestino y en los ganglios autonómicos del intestino<sup>80</sup>. Se han descrito acalasia y diverticulosis yeyunal, que puede conducir a la perforación del intestino<sup>81-82</sup>.

Aunque se ha descrito malabsorción intestinal, no es una manifestación característica reconocida de la enfermedad. Los estudios radiológicos pueden revelar pliegues engrosados y edematosos, y dilatación leve del intestino delgado; aspecto granular del íleon, y pérdida de las haustras en el colon, sobre todo en los segmentos distales. Una proporción significativa de los varones afectados, aproximadamente el 33%, muestran manifestaciones gastrointestinales<sup>83</sup>.

#### Otras características clínicas.

Debido a la extensión de la distribución visceral de los depósitos de glicoesfingolípidos, los signos y síntomas de este desorden aparecen en muchos otros órganos.

Se han descrito alteraciones otológicas como hipoacusia progresiva en tonos altos, sordera brusca (frecuentemente asimétrica), acúfenos y vértigo<sup>53</sup>.

Muchos pacientes padecen bronquitis crónica, o disnea. En muchos hemiciotos, los estudios de función pulmonar indican un componente obstructivo ligero y se ha descrito una afectación primaria pulmonar en ausencia de enfermedad cardíaca o renal. En hemiciotos de más edad, los estudios de función pulmonar han mostrado una obstrucción significativa al flujo aéreo, y una disminución de la capacidad de difusión. Los fumadores tienen una obstrucción al flujo aéreo mayor que la esperada para los sólo fumadores. También puede existir una hiperinsuflación y/o enfermedad bullosa<sup>84-85</sup>.

El linfedema de las piernas puede estar presente en la edad adulta, sin que haya hipoproteinemia, varices, o cualquier otra manifestación de enfermedad vascular. Esta manifestación presumiblemente refleja el depósito progresivo de glicoesfingolípidos en los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos<sup>86</sup>. En algunos pacientes, existe una linfadenopatía prominente como único hallazgo, viéndose posteriormente agrandamiento de los nódulos linfáticos secundario al depósito de globotriaosilceramida en la biopsia<sup>87</sup>.

Muchos pacientes tienen varices y hemorroides, y también se ha descrito priapismo<sup>88-89</sup>.

La anemia se debe probablemente a una disminución en la vida media de los eritrocitos. También se ha descrito disminución de la concentración de hierro plasmático, fragilidad anormal de los eritrocitos, y aumento en el número de los reticulocitos<sup>90</sup>. En la médula ósea, los macrófagos tienen depósitos lipídicos espumosos en su interior. A veces se produce un aumento de la agregación plaquetaria<sup>91</sup>. A pesar de estas alteraciones, el bazo presenta un tamaño normal.

Muchos pacientes tienen evidencia de afectación del sistema músculo-esquelético. Se produce una deformidad característica en la articulación interfalángica distal, causando una limitación de la extensión. Los cambios óseos se caracterizan por osificaciones de las entesopatías a nivel de las estructuras fibrosas y por erosiones intra y extraarticulares. Se han descrito las siguientes alteraciones óseas: necrosis avascular de la cabeza del fémur, múltiples y pequeñas opacidades en las cabezas femorales, osteopenia u osteoporosis, y afectación de metacarpos, metatarsos, y articulación témporo-mandibular<sup>92</sup>.

Muchos hombres afectados parecen tener un crecimiento retardado o pubertad retrasada, vello facial y corporal fino y escaso. Algunos hombres afectados tienen una cara característica similar a la acromegalia.

Los individuos afectados pueden quejarse de fatiga y debilidad, y pueden estar incapacitados por períodos prolongados<sup>1</sup>.

## HEMICIGOTOS ATÍPICOS

### Variante cardíaca.

Se han descrito hemicigotos que están asintomáticos a edades en que los hemicigotos clásicos están gravemente afectados o han fallecido por la enfermedad<sup>93</sup>.

Muchas de estas variantes se han identificado de manera fortuita durante la evaluación de otros problemas médicos, o de sus familiares. A diferencia de los pacientes con el fenotipo clásico que no tienen actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A detectable, las variantes atípicas tienen una actividad residual compatible con sus fenotipos leves. Estos individuos están asintomáticos durante la mayor parte de sus vidas y no experimentan las clásicas manifestaciones tempranas como acroparestesias, angioqueratoma, opacidades corneales y lenticulares, y anhidrosis/hipohidrosis. La mayoría son diagnosticados después del establecimiento de las manifestaciones cardíacas y en la mayoría se encontró leve proteinuria. En estas “variantes cardíacas” existe cardiomegalia, que típicamente afecta a la pared del ventrículo izquierdo y del septo interventricular, y anormalidades electrocardiográficas consistentes con una miocardiopatía. Otros pacientes padecen una cardiopatía hipertrófica no obstructiva y/o infartos de miocardio<sup>94</sup>.

La incidencia de variantes cardíacas es desconocida. Sin embargo, en un estudio de 230 hombres japoneses con hipertrofia de ventrículo izquierdo, se encontró que tenían una baja actividad plasmática y/o mutaciones de la  $\alpha$ -galactosidasa A, sugestivos de que la variante de la enfermedad de Fabry puede estar infradiagnosticada<sup>95</sup>. Estas variantes refuerzan la necesidad de incluir a la enfermedad de Fabry en el diagnóstico diferencial de pacientes con cardiopatía hipertrófica y enfermedad cardíaca de etiología desconocida.

### Otras variantes.

Además de las variantes cardíacas, se han descrito muchas otras formas en hemocigotos atípicos. Hay numerosas descripciones de hombres cuyas manifestaciones clínicas están confinadas al riñón<sup>96</sup>. Es probable que se sigan detectando variantes clínicas con afectación leve o asintomáticas en el futuro. El reconocimiento de manifestaciones clínicas sutiles o la observación de hallazgos ultraestructurales anormales sugieren el diagnóstico de enfermedad de Fabry. Los estudios subsecuentes bioquímicos y moleculares pueden definitivamente establecer el diagnóstico.

Claramente, existe un espectro de la enfermedad que va desde el fenotipo clásico completo hasta individuos afectados levemente con una actividad residual de  $\alpha$ -galactosidasa A significativa y un marcado menor acúmulo en ciertos tejidos, especialmente el endotelio vascular. Cierta porcentaje de mutaciones de la  $\alpha$ -galactosidasa A ocurren en pacientes en los que se describe la variante cardíaca (R112H, R301Q, G328R), y que también han sido descritas en pacientes con la enfermedad clásica<sup>97</sup>. El hallazgo de pacientes con las mismas mutaciones, pero con diferentes fenotipos, sugiere que existen

otros factores modificantes que pueden contribuir a las diferencias en el fenotipo.

## HETEROCIGOTOS

El curso clínico y el pronóstico en las mujeres, difiere significativamente del de los pacientes hemicigotos.

Las mujeres experimentan pocas dificultades en su edad adulta, a edades en que los hemicigotos tienen afectación renal y/o cardíaca graves<sup>98</sup>. Con la edad, algunas mujeres manifiestan síntomas menores de la enfermedad. Aproximadamente el 30% tienen lesiones cutáneas aisladas, y menos del 10% tienen acroparestesias, aunque un 70% padecen distrofia corneal<sup>99</sup>. Algunas mujeres tienen afectación cardíaca con la edad avanzada<sup>100</sup>. Sin embargo, también se ha descrito enfermedad grave como la que se observa en los hemicigotos clásicos<sup>101</sup>.

Existe una muy variable expresión clínica en las mujeres debido a la inactivación no randomizada de uno de los cromosomas X, como ocurre en las enfermedades ligadas al cromosoma X. A nivel celular, las mujeres para defectos de enzimas ligados al X, tienen dos poblaciones de células, una con mutación y otra con una actividad enzimática normal, resultado de la inactivación no randomizada del cromosoma X en cada célula en la mitosis en una etapa temprana de la embriogénesis<sup>102</sup>.

La afectación corneal es la manifestación más frecuente, y generalmente la única manifestación<sup>103</sup>.

Las lesiones cutáneas están ausentes o son mucho menos prominentes en mujeres portadoras que en hombres afectados. Se pueden ocasionalmente



observar lesiones aisladas en mamas, labios y tronco. Aunque a veces pueden aparecer ya en la infancia, y en ocasiones ser muy prominentes<sup>34,104-105</sup>.

Otras manifestaciones pueden incluir dolor intermitente de las extremidades, edema (sobre todo en tobillos), lesiones vasculares en la conjuntiva y retina, y cambios cardiovasculares como hipertensión, alteraciones electrocardiográficas, e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Las complicaciones cerebrovasculares son raras y se incluyen pérdida de memoria, vértigo, ataxia, hemiparesia, y síntomas hemisensoriales. También se han descrito aneurismas de la arteria basilar.

Hay hallazgos renales como hipostenuria, proteínas, hematíes, leucocitos, y cilindros hialinos y granulares en el sedimento urinario.

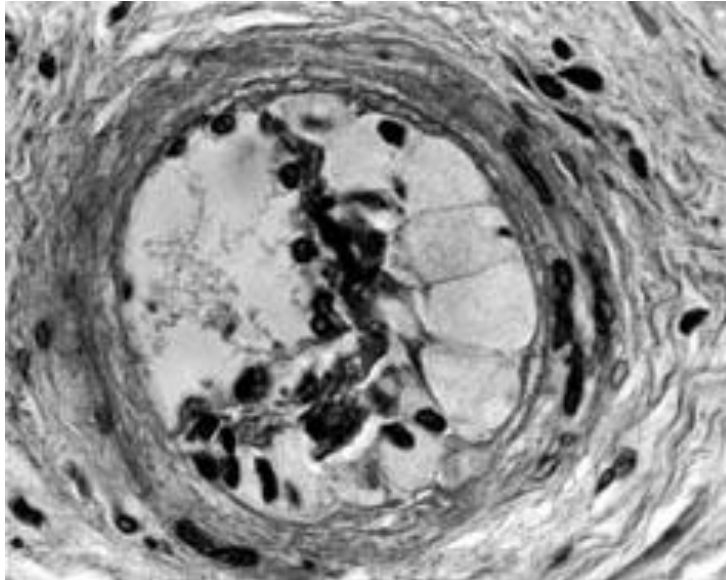
También pueden aparecer, con menos frecuencia, lesiones en mucosas, hipohidrosis, y diarrea. Asimismo, las mujeres pueden desarrollar artritis de las articulaciones interfalángicas de los dedos.

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Morfológicamente, la enfermedad de Fabry se caracteriza por un acúmulo extenso de depósitos de cristales de glicoesfingolípidos, que muestran una típica birrefringencia con las características “cruces de Malta” bajo microscopía de luz polarizada.

Una tinción modificada de la periódica ácida de Schiff (PAS) se ha utilizado para los glicoesfingolípidos neutrales, y ha servido para confirmar la identificación química de los glicoesfingolípidos acumulados. Con alta resolución, se ha podido observar un patrón típico de inclusiones lamelares o concéntricas con bandas alternantes oscuras y claras.

Los glicosfingolípidos se depositan en todas las áreas del cuerpo, y de forma predominante en los lisosomas del endotelio, peritelio, y células musculares lisas de los vasos sanguíneos, y en menor grado, en las células reticulares e histiocitos del tejido conectivo.



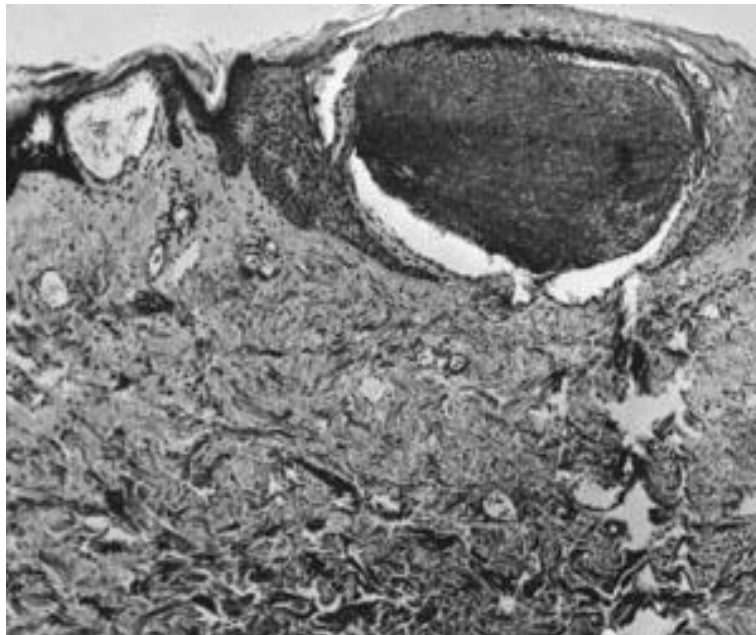
**Figura 8.** Hipertrofia de las células endoteliales vasculares, por depósito de glicosfingolípidos.

Los depósitos de lípidos son también importantes en las células del epitelio corneal y del glomérulo y túbulo renales, en las fibras musculares del corazón y en las células de los ganglios del sistema nervioso autónomo. No hay depósitos en hepatocitos pero sí en el endotelio de los sinusoides hepáticos y células de Kupffer<sup>106</sup>.

## PIEL.

Las lesiones cutáneas son teleangiectasias o pequeños angiomas superficiales. Tras un período silente, el daño vascular acumulado conduce a la aparición posterior y progresiva de teleangiectasias. Existe una marcada dilatación de los capilares de la dermis, y los vasos más profundos muestran

formación de aneurismas. Se han encontrado depósitos de lípidos en los músculos piloerectores, glándulas sudoríparas, células perineurales, tejidos gingivales, glándulas sebáceas, y glándulas ecrinas. Las lesiones se localizan típicamente en la dermis superior. Las lesiones grandes pueden tener una moderada o leve hiperqueratosis. De ahí, el término de angioqueratoma. Como en todas las formas de angioqueratomas, la hipertrofia e hiperqueratosis pueden ser secundarias a la presión en el epitelio de los vasos dilatados de la dermis<sup>107</sup>.



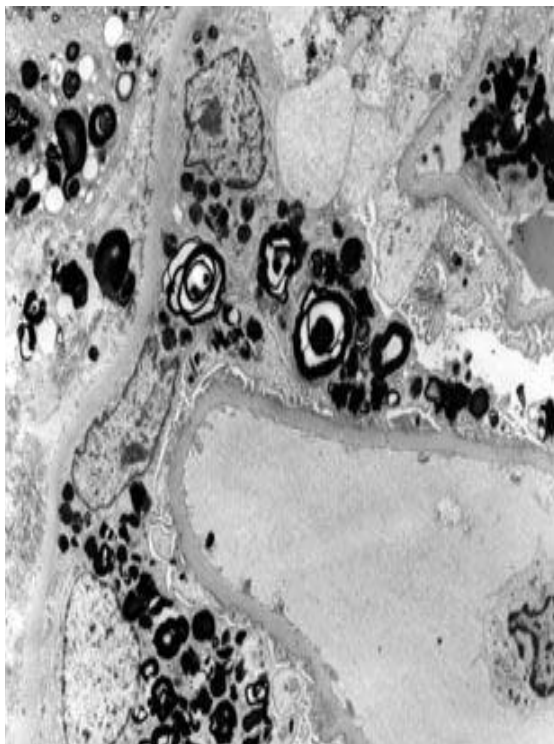
**Figura 9.** Vasos dilatados en la dermis superior. Los vasos pueden mostrar trombos, y las capas superiores del epitelio pueden estar adelgazadas, ulceradas, y/o queratósicas.

## RIÑÓN.

Las lesiones se deben a la acumulación de glicoesfingolípidos de forma primaria en las células epiteliales del glomérulo y de los túbulos distales.

En estadios más tardíos, y en menor grado, los túbulos proximales, histiocitos intersticiales y células intersticiales pueden mostrar acúmulo de lípidos. Las células epiteliales del túbulo distal cargadas de lípidos que se descaman pueden ser detectadas en el sedimento de orina. Estas células pueden ser el

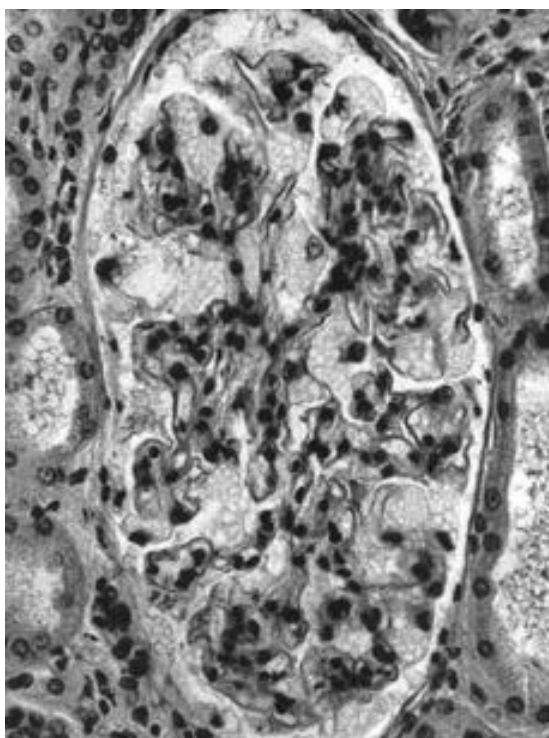
75% del total de las células que se encuentran en el sedimento de hemicigotos<sup>108</sup>.



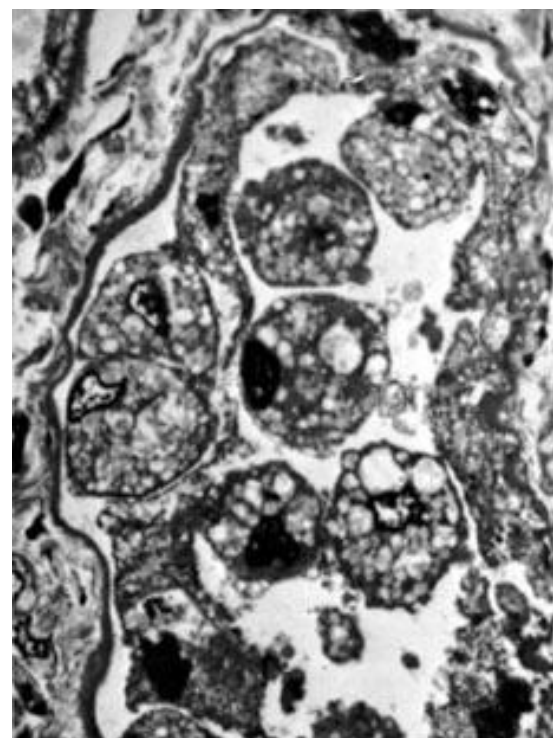
**Figura 10.** Inclusiones concéntricas lamelares en los lisosomas de los podocitos, epitelio de la cápsula de Bowman, células intersticiales y epitelio tubular.



**Figura 11.** Inclusiones lamelares concéntricas en los podocitos del glomérulo.



**Figura 12.** Glomérulo afectado. Las células epiteliales de las capas visceral y parietal de la cápsula de Bowman muestran múltiples vacuolas con depósitos de esfingolípidos.



**Figura 13.** Células tubulares renales con depósitos de lípidos.

A la vez, los vasos renales se afectan progresivamente y a veces de forma extensa. Un hallazgo tardío es el depósito de fibrina en las arterias, que puede producirse por la necrosis de células musculares severamente afectadas. Otros cambios histológicos en el riñón son secuelas de una enfermedad en estadio final inespecífica, con evidencia de esclerosis arteriolar severa, atrofia y fibrosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial difusa, y otros cambios secundarios. El tamaño renal aumenta durante la tercera década de la vida, seguido de una disminución en la cuarta y quinta décadas<sup>71</sup>.

## SISTEMA NERVIOSO

La afectación vascular también es prominente en el sistema nervioso, y se observan anomalías menores en el electroencefalograma y electromiograma de estos pacientes. Además, la isquemia vascular y el depósito de lípidos en el perineuro pueden causar anomalías en la velocidad de conducción y la latencia distal de la conducción en nervios periféricos.

El depósito de glicoesfingolípidos en el tejido nervioso parece estar limitado a las células perineurales de los nervios periféricos, neuronas de la periferia y el sistema nervioso autónomo, y ciertas neuronas de las vías aferentes somáticas<sup>109</sup>. Estudios de las neuronas sensoriales periféricas han mostrado pérdida de fibras nerviosas mielínicas y no mielínicas así como pequeñas células de los ganglios espinales<sup>109</sup>. También se ha observado depósito de lípidos en los núcleos gracilis y cuneatus, los núcleos dorsales autonómicos vagales, núcleo salivar, núcleo ambiguo, tálamo, sustancia reticular, núcleos mesencefálicos del V par craneal, y la sustancia negra. Se ha observado

también afectación del parénquima cerebral en amígdala, hipotálamo, y núcleo del hipocampo<sup>109,110</sup>.

#### OJO.

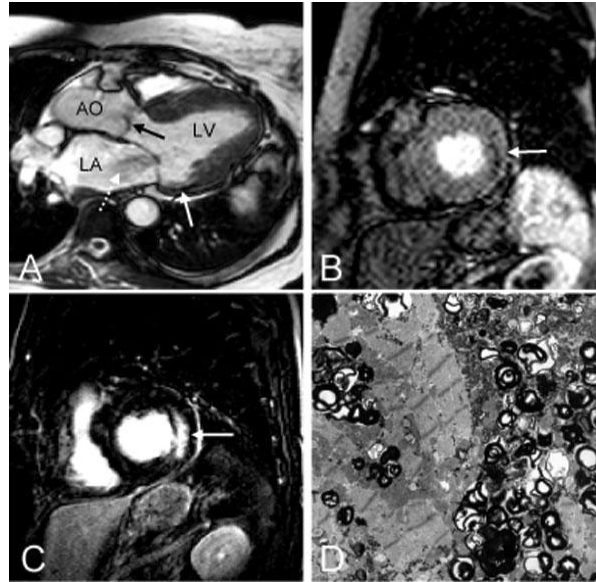
Histológicamente, se han encontrado depósitos de glicoesfingolípidos en endotelio, perivasculares, y células musculares lisas de todos los vasos oculares y de la órbita. La membrana de Bowman se ve normal y no se observan depósitos en el estroma o el endotelio mediante la microscopía de luz polarizada o de electrones. Se ha sugerido que el patrón de la distrofia corneal puede resultar de la formación de una serie de crestas subepiteliales o de la reduplicación de la membrana basal<sup>111</sup>.

#### CORAZÓN.

El depósito progresivo de glicoesfingolípidos en las células del miocardio y los fibrocitos valvulares parece ser una causa primaria de enfermedad cardíaca en hemocigotos y algunos heterocigotos.

Se ha observado cardiomegalia que afecta a todas las cámaras, aunque la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo son los que más frecuentemente se encuentran aumentados de tamaño, y las paredes del ventrículo y septo están marcadamente engrosadas. Los vasos muestran una importante hipertrofia de las células endoteliales y las células musculares lisas, secundario al depósito de lípidos. Las válvulas mitral y tricúspide tienen numerosas células cargadas de lípidos y tejido fibroso, y el defecto valvular más frecuente es el engrosamiento de las valvas de la válvula mitral. Este defecto puede conducir a la alta incidencia del prolapso de la válvula mitral. La válvula tricúspide puede

estar igualmente afectada, y las válvulas aórtica y pulmonar generalmente son normales.



**Figura 14.** Afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry (RM). A: hipertrofia global del ventrículo izquierdo, salvo adelgazamiento focal e hipocinesia de la pared ventricular (flechas). LA: aurícula izquierda. AO: aorta ascendente. LV: ventrículo izquierdo. B: segmento hipocinético de la pared ventricular izquierda. C: misma imagen con contraste. D: inclusiones lamelares concéntricas, con destrucción de la estructura intracelular miocárdica.

## OTROS TEJIDOS.

Muchos otros órganos muestran afectación de los vasos sanguíneos, como son las glándulas suprarrenales, el tracto gastrointestinal, hígado, placenta, páncreas, próstata, testículos, glándula tiroides, y músculo liso.

Además, se ha demostrado la existencia de vacuolas o depósitos de lípidos en células epiteliales, glándulas mucosas, membrana sinovial, músculo liso de los bronquios, células epiteliales ciliadas alveolares, y pneumocitos tipo II pulmonares<sup>112</sup>.

## **ASPECTOS MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE FABRY.**

### **DEFECTO METABÓLICO EN LA ENFERMEDAD DE FABRY.**

#### Sustancia acumulada: globotriaosilceramida.

A la sustancia acumulada se le denomina globotriaosilceramida, que procede de la degradación de lípidos complejos pertenecientes al grupo de los globósidos. En concreto, en condiciones normales la globotriaosilceramida es hidrolizada por la  $\alpha$ -galactosidasa A, dando lugar a galactoglucosilceramida. Esta última representa la molécula común de degradación de los lípidos complejos, tanto del tipo gangliósidos como globósidos<sup>113</sup>.

A diferencia de otras enfermedades lisosomales como la enfermedad de Gaucher, en la cual la célula mayormente afectada es el macrófago, la globotriaosilceramida se acumula en todas las células, pero fundamentalmente en las endoteliales de los vasos sanguíneos. Esto se explica porque penetra en el interior de la célula a través de receptores manosa 6-fosfato, que están presentes en gran variedad de células pero fundamentalmente en estas últimas<sup>114</sup>.

La proteína encargada de degradar la globotriaosilceramida es la  $\alpha$ -galactosidasa A. Esta hidrolasa tiene un peso de 101 KDa y está constituida por 398 aminoácidos que se sintetizan a partir de 1290 nucleótidos. Se trata de una glucoproteína que contiene entre un 5 y un 15% de residuos asparragina unidos complejamente a oligosacáridos manosa, que es sintetizada como péptido precursor que madura en los lisosomas y que presenta su centro activo en el residuo D93. Además degrada in vitro el 4 metilumbeliferil  $\alpha$ -D-galactopiranosido a un pH 4,6<sup>114</sup>, siendo de especial interés para el diagnóstico de la enfermedad de Fabry.



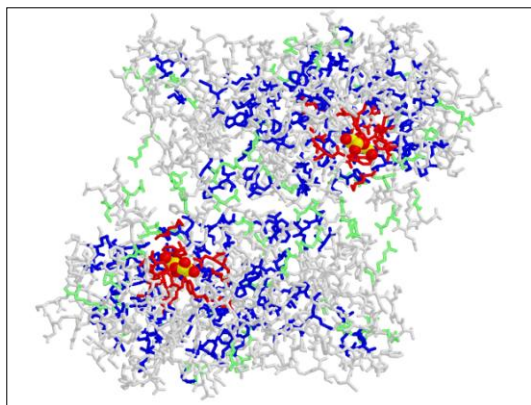


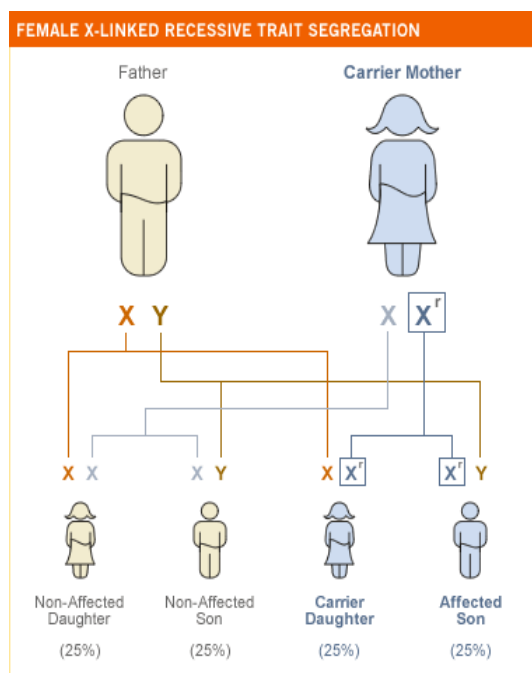
Figura 15.  $\alpha$ -galactosidasa A.

### El gen.

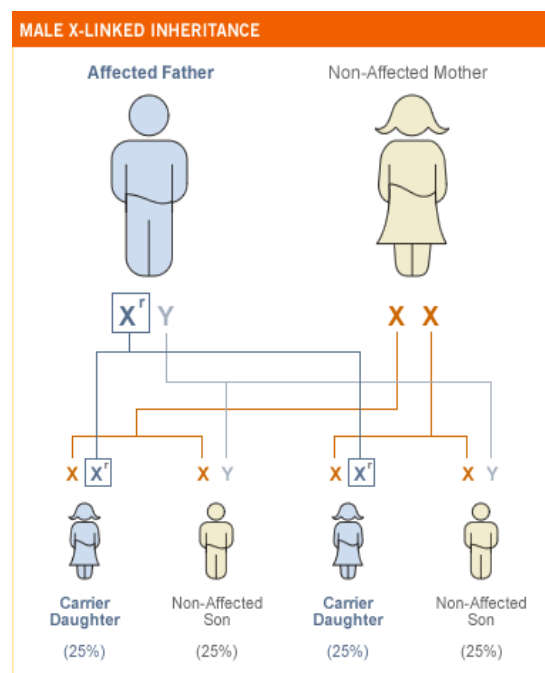
El gen que codifica la enzima es el denominado GLA, localizado en la región 22.1 del brazo largo del cromosoma X (Xq22.1). Estructuralmente está formado por 12 Kb y está organizado en 7 exones (con tamaños entre 200 pb y 3,7 Kb) y 6 intrones (con tamaños entre 92 y 291 pb). Además contiene gran número de “elementos Alu”<sup>115,116</sup>. Existen gran variedad de mutaciones descritas causantes de la enfermedad, siendo las más frecuentes las de tipo frameshift, missense o por cambio en el ajuste (splicing)<sup>116</sup>. Se han identificado más de 150 mutaciones, y la mayoría están confinadas a familias específicas. De las mutaciones que se ha identificado en más de una familia, se ha visto posteriormente que pertenecen a miembros distantes de una misma familia. La identificación de una mutación en una familia dada permite precisar el diagnóstico en otros miembros de dicha familia. Es importante identificar la mutación existente en un paciente, para seleccionar el régimen de tratamiento específico mediante la terapia enzimática de reemplazo.

Clásicamente ha sido considerada como una enfermedad con herencia recesiva ligada a X; sería por lo tanto una enfermedad que teóricamente sólo afectaría a los varones. En estas circunstancias los hombres afectados

transmitirían la enfermedad a todas sus hijas y nunca a sus hijos y, las mujeres portadoras, transmitirían el gen defectuoso al 50% de sus hijos y 50% de sus hijas. Sin embargo, se sabe que determinadas mujeres pueden padecer la enfermedad o, al menos, parte los síntomas y signos de la misma (los denominados fenotipos intermedios). En la actualidad se sabe que esto se produce porque determinados cromosomas X defectuosos pueden activarse y/o desactivarse, los teóricamente sanos, por inactivación no randomizada del cromosoma X en el denominado “fenómeno de Lionización” <sup>119,120</sup>.



**Figura 16.** Herencia recesiva ligada al cromosoma X. Mujeres portadoras.



**Figura 17.** Herencia recesiva ligada al cromosoma X. Hombres afectados.

## DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio es una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos, y regula la interacción de las células y las proteínas circulantes, con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. El endotelio protege la pared

arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través de ese control continuo de los estímulos que recibe, y mediante la adaptación de su estado funcional. Las células endoteliales, mediante un programa de expresión génica y una síntesis y procesamiento de proteínas altamente regulable, son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas. Esta capacidad de adaptación le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular.

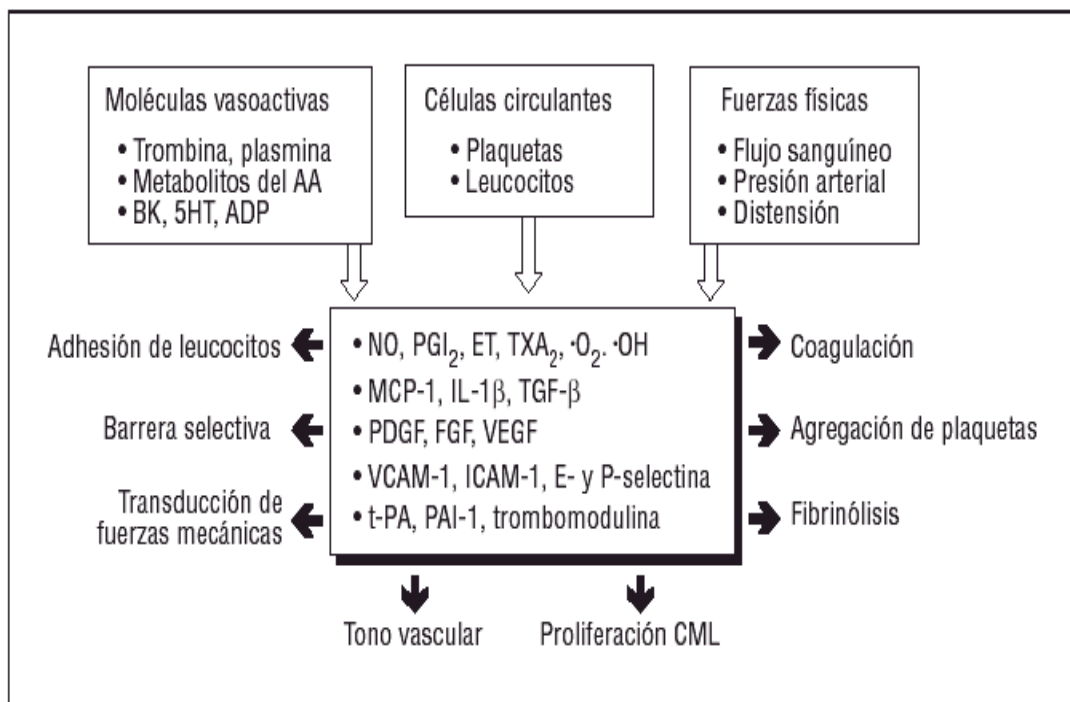
El endotelio tiene varias funciones, que se ejercen fundamentalmente a través de mediadores químicos: regular el tono vascular, participar en la fisiopatología de la inmunidad y citotoxicidad, y participar en la fisiopatología de la coagulación y fibrinólisis<sup>120</sup>.

La función más conocida es la de regular el tono vascular, para mantener la presión arterial y permitir la perfusión tisular. La función vasodilatadora, la ejerce el endotelio a través de la síntesis y secreción de un factor de relajación que es el óxido nítrico, que actúa sobre el músculo liso vascular y el músculo cardíaco, provocando la relajación de ambos. Por otra parte se sintetizan también compuestos vasoconstrictores como la endotelina 1, tromboxano A2, prostaglandina F2 alfa y anión superóxido. De allí su importancia actual en la patogenia de la aterosclerosis, la hipertensión arterial y los trastornos hemodinámicos de la sepsis<sup>119</sup>.

El endotelio participa en la fisiología de la inmunidad y citotoxicidad. De la relación de las células endoteliales con las células inmunitarias, polimorfonucleares y macrófagos, surge la explicación de patologías sistémicas

como las enfermedades del tejido conectivo, las vasculitis y la sepsis. El endotelio participa en la función de defensa del organismo ayudando a que los neutrófilos y los macrófagos lo traspasen mediante diapédesis, respondiendo a la fuente quimiotáctica tisular<sup>119</sup>.

Actúa sobre las plaquetas, con un efecto antiadhesivo, y también sobre el propio endotelio, provocando la relajación de su citoesqueleto y aumentando su función de impermeabilidad selectiva<sup>120</sup>.



**Figura 18.** Factores derivados del endotelio. Moléculas secretadas por el endotelio en respuesta a estímulos (células circulantes, sustancias vasoactivas, fuerzas físicas) y funciones vasculares reguladas por el endotelio.

Otra función muy importante del endotelio es la acción antitrombótica y fibrinolítica, relacionada con la síntesis y secreción de prostaciclina en cuanto a la acción antitrombótica, y con la síntesis y secreción de activador del plasminógeno tisular en cuanto a la acción fibrinolítica<sup>120</sup>.

Si pese a la propiedad antiadhesiva del endotelio, las plaquetas se adhieren formando un trombo, se ve contrarrestado por la acción antiagregante del óxido nítrico secretado por el endotelio vascular. Si aun así, se produce un trombo que interrumpe el flujo sanguíneo, el endotelio produce sustancias que lisan dicho trombo, como el plasminógeno. Si el trombo no es completamente destruido, el endotelio es capaz de estimular la neoangiogénesis, y provocar la dilatación de arterias ya existentes mediante su propiedad vasodilatadora<sup>119</sup>.

Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se conoce como disfunción endotelial. La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. En las últimas décadas se ha demostrado que factores de riesgo vascular bien conocidos (el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, etc.) y otros factores emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc.), actúan porque producen disfunción endotelial. La disfunción endotelial está asociada con diversas manifestaciones de la patología cardiovascular. Interviene en la génesis de la HTA, la insuficiencia cardíaca, y la enfermedad coronaria, lo que convierte al endotelio en una diana del tratamiento de la enfermedad cardiovascular<sup>119,120</sup>.

Las sustancias de origen endotelial son muchas. Entre las principales se encuentra el óxido nítrico. El óxido nítrico es sobre todo vasodilatador, pero también inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión de los monocitos circulantes a la pared, y la proliferación de las células musculares lisas<sup>119</sup>.

Por el contrario la endotelina 1, la angiotensina 2 y el tromboxano A2 son predominantemente vasoconstrictores y promueven la agregación plaquetaria y la proliferación de las células musculares lisas<sup>119</sup>.

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo de aterosclerosis coronaria, en la que interviene la oxidación de las LDL en el endotelio vascular. Las partículas densas LDL oxidadas producen disfunción endotelial, mediante el aumento de la agregación y adhesión plaquetaria, vasoconstricción, inflamación vascular y ruptura de la placa a través del aumento de las metaloproteínas, haciendo que la placa de ateroma se vuelva inestable. Los factores de riesgo para aterosclerosis causan disfunción endotelial, que puede estar presente mucho antes que las lesiones ateroscleróticas. La hipercolesterolemia interfiere con la formación intracelular de óxido nítrico, no modificando el diámetro de las arterias epicárdicas, a través de la acetilcolina, siendo la respuesta de vasoconstricción proporcional a los niveles basales de colesterol<sup>122</sup>.

**TABLA 3. Efectos vasoprotectores del óxido nítrico**

---

Vasodilatador (vía relajación de las CMLV)
Inhibidor de la adhesión y agregación plaquetaria
Inhibidor de la proliferación de las CMLV
Inhibidor de la interacción leucocito/endotelio (↓ CAM)
Antioxidante (compensa los efectos del anión superóxido)

---

CAM: moléculas de adhesión; CMLV: células musculares lisas vasculares.

La hipertensión arterial también tiene acciones proinflamatorias aumentando la formación de anión superóxido y radicales libres que reducen la formación de

óxido nítrico por el endotelio, aumentando la adhesión leucocitaria y la resistencia periférica<sup>119</sup>.

Las endotelinas constituyen una familia de péptidos (endotelina 1, endotelina 2, y endotelina 3), y participan en el desarrollo de la enfermedad vascular, sobre todo la endotelina 1, que es la única que es producida en las células endoteliales. Una pequeña cantidad también es producida en las células musculares lisas vasculares. Estímulos como la hipoxia y la isquemia estimulan la síntesis y secreción de esta molécula, que provoca una vasoconstricción. Esta sustancia juega un papel importante en las enfermedades vasculares, tales como la aterosclerosis y la miocardiopatía hipertrófica. La endotelina 2 se sintetiza en intestino y riñón, y en pequeñas cantidades en miocardio, útero y placenta, aunque su origen y función no están claros completamente. Y por último la endotelina 3 se ha encontrado en altas concentraciones en el cerebro, donde regula la función de neuronas y astrocitos<sup>121</sup>.

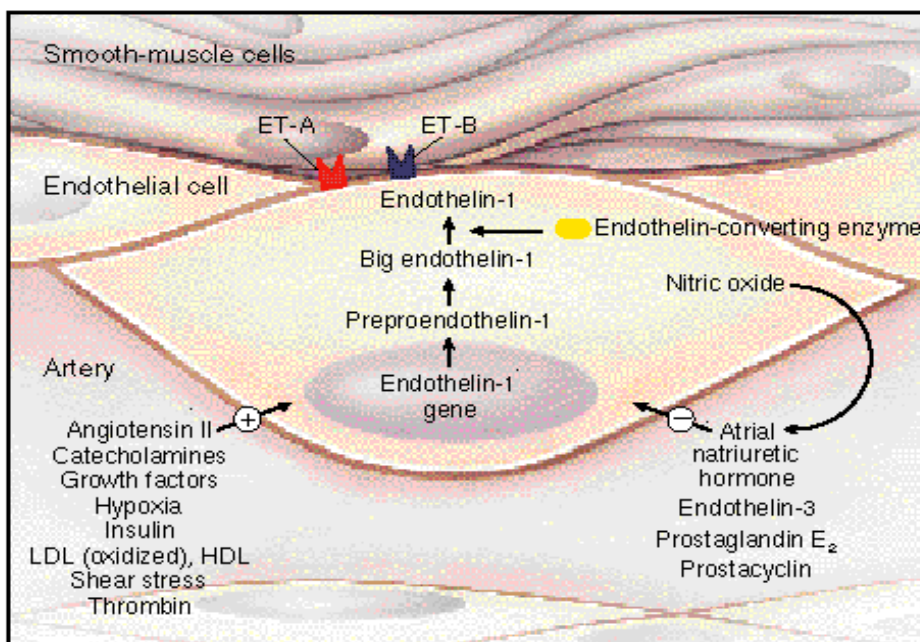


Figura 19. Síntesis y regulación de las endotelinas en las células endoteliales vasculares.

Las endotelinas se unen a dos tipos de receptores: A y B. Los receptores tipo A se expresan en un alto número en las células musculares lisas vasculares y en los miocitos cardíacos, y median la respuesta vasoconstrictora de la endotelina 1. Los receptores tipo B se encuentran sobre todo en las células endoteliales, La transcripción de la endotelina 1 está regulada por factores de crecimiento y proteínas vasculares: la angiotensina II, catecolaminas, LDL oxidasas, HDL y trombina la estimulan, y por el contrario el péptido natriurético atrial, la endotelina 3, la prostaglandina E2, y la prostaciclina, a través del óxido nítrico, la inhiben<sup>121</sup>.

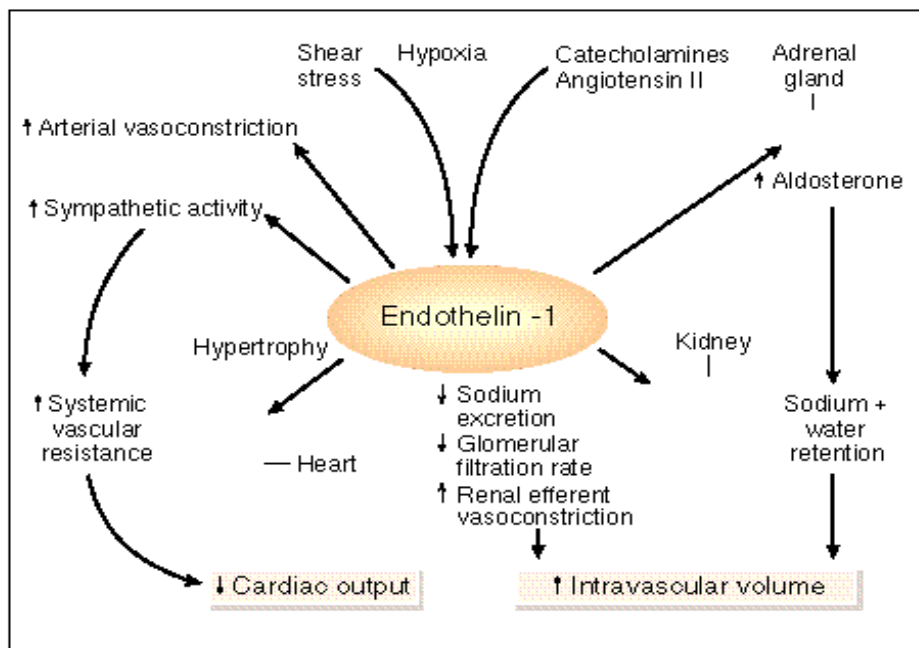


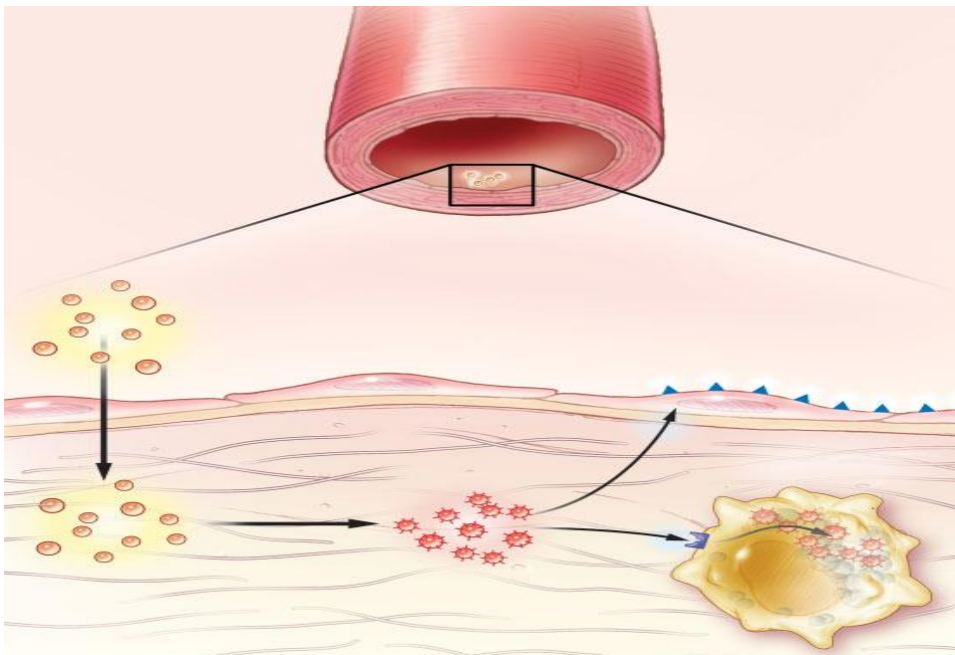
Figura 20. Acciones de la endotelina.

La endotelina 1 tiene un rol complejo en la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio, y la aterosclerosis. Es el constrictor endógeno más potente, 100 veces más que la noradrenalina, pero las catecolaminas potencian su acción, aumentando la resistencia periférica y disminuyendo el gasto cardíaco, y estimulando la angiotensina II, que provoca hipertrofia miocárdica<sup>121</sup>.



### Disfunción endotelial y aterosclerosis.

El endotelio de las arterias es una monocapa celular conectada por uniones intercelulares que restringen el tráfico de macromoléculas entre la sangre y la pared vascular, y se realiza mediante un complejo sistema microvesicular, que permite la absorción selectiva de diversas macromoléculas. La pérdida paulatina de la capacidad del endotelio para controlar el tráfico de macromoléculas hacia el interior de la pared permite un mayor depósito de moléculas circulantes, como el fibrinógeno y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), iniciando el proceso de la disfunción endotelial<sup>122</sup>.



**Figura 21.** Efecto de la infiltración de la íntima por partículas LDL, en la inflamación de las arterias.

Diversos estímulos protrombóticos, inflamatorios o lipídicos (como la trombina, el lipopolisacárido o las lipoproteínas) producen cambios significativos en la permeabilidad endotelial<sup>123</sup>.

El flujo de LDL a través del endotelio se produce a favor del gradiente de concentración, potenciado por ciertos factores de riesgo como la hipercolesterolemia (que aumenta el gradiente de concentración) o la

hipertensión (que incrementa la permeabilidad endotelial). Concentraciones aterogénicas de LDL y LDL oxidadas también regulan negativamente la síntesis e incrementan la degradación de proteoglicanos del heparán sulfato que compone la matriz extracelular del espacio subendotelial, a través de una inducción de la secreción endotelial de heparinasa, lo que favorece la permeabilidad vascular<sup>122</sup>.

La activación del endotelio conlleva la expresión/secreción de citocinas, como la interleucina 1 (IL-1), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), el fibroblasto básico (bFGF) y los factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica para monocitos), y la exposición de proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión para receptores específicos de leucocitos circulantes. Actualmente se conocen diversas moléculas de adhesión, que se agrupan fundamentalmente en dos familias: la familia de las selectinas, como la E y la P, denominadas así por su similitud estructural con las lectinas, y las proteínas pertenecientes a la de las inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión vascular y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular. Las moléculas de adhesión actúan como ligandos de las integrinas presentes en las membranas de los leucocitos. Se ha observado que las concentraciones aterogénicas de LDL (> 160 mg/dl) incrementan la expresión de moléculas de adhesión *per se* y la inducida por citocinas, e incrementan la adhesión de monocitos. El proceso de adhesión comienza con el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y finalmente su trans migración<sup>123</sup>.

Los niveles de expresión de las moléculas de adhesión en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no presentan

aterosclerosis. El dominio extracelular de las moléculas de adhesión, puede liberarse al torrente circulatorio, y parece ser que los valores de expresión de las moléculas de adhesión en la superficie celular se correlacionan con los valores de sus formas solubles. Por eso, actualmente se evalúa la validez de los valores de los fragmentos solubles de estas moléculas como marcadores de evolución de las lesiones ateroscleróticas y los procesos patológicos asociados, como la diabetes, las dislipemias, la hipertensión y la reestenosis postangioplastia. En general, estas enfermedades producen un aumento de los valores de las formas solubles de algunas de las moléculas de adhesión<sup>122,123</sup>.

#### Disregulación del tono vascular en la disfunción endotelial.

El óxido nítrico es una de las moléculas sintetizadas por el endotelio que regula un mayor número de procesos homeostáticos locales. El óxido nítrico se puede clasificar como una molécula ateroprotectora de origen endotelial: vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas, antioxidante e inhibidor de la expresión de moléculas de adhesión y de la adhesión de monocitos. Por tanto, si se altera la producción de óxido nítrico endotelial se perturba la homeostasis vascular y se potencia el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La disminución de la dilatación dependiente de óxido nítrico es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial<sup>120</sup>.

Se observa en pacientes con diversos factores de riesgo, como hipercolesterolemia, diabetes u homocisteinuria. La alteración de la vasodilatación por la hipercolesterolemia también puede deberse a una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico<sup>120</sup>.

La disminución de la producción de óxido nítrico por las LDL es el resultado de la acción de las LDL a distintos niveles: reducción de la actividad de la enzima que regula la producción de óxido nítrico (la óxido nítrico sintetasa endotelial), aumento de la fracción de esta enzima unida a caveolina y, por tanto, insensible a regulación por calcio-calmodulina, aumento en la degradación del óxido nítrico, y finalmente, aumento de la inhibición competitiva de la formación de óxido nítrico por un inhibidor endógeno (dimetilarginina asimétrica), cuyos valores se encuentran elevados en pacientes hipercolesterolémicos<sup>122</sup>.

El endotelio produce otras moléculas vasoactivas, en particular la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) (vasodilatador/antitrombótico) y el factor activador de plaquetas (PAF) (vasoconstrictor/trombótico), que se sintetiza a partir del ácido araquidónico, y que ejercen efectos antagónicos<sup>123</sup>.

También se ha observado que la hipercolesterolemia se acompaña de un aumento de los valores plasmáticos de endotelina 1 y del número de receptores de la angiotensina II. Además, con la oxidación se incrementa la capacidad de las LDL de inducir la producción de endotelina 1 en las células endoteliales y, por tanto, se potencia un estado vasoconstrictor<sup>119</sup>.

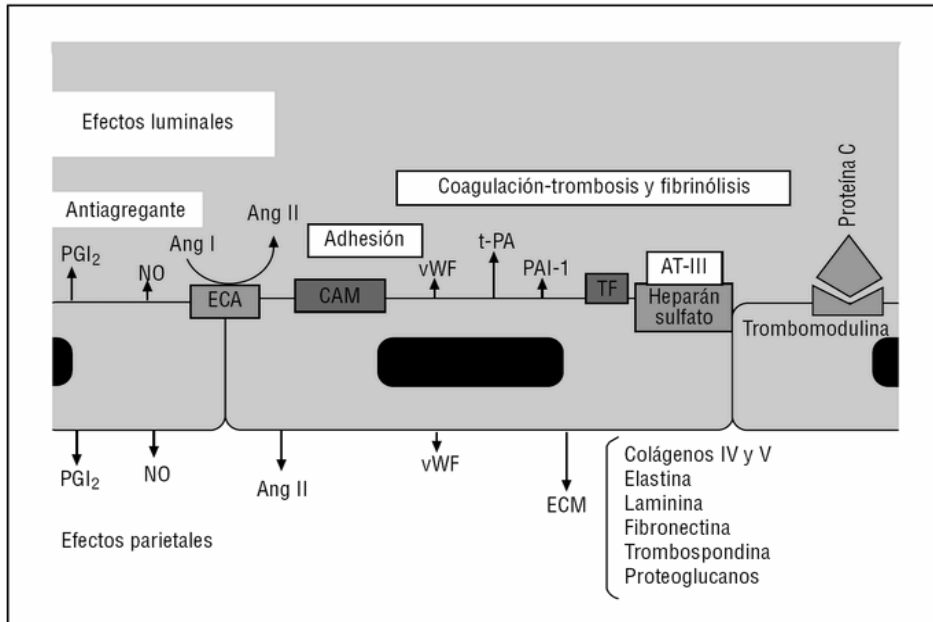
#### Disfunción endotelial y estado protrombótico.

El endotelio normal tiene propiedades trombocitorresistentes, o sea, que no induce coagulación ni activa las plaquetas.

Durante años, la incapacidad del endotelio para activar la cascada de coagulación y fomentar la adhesión de plaquetas se consideró una función pasiva de éste. Pero se descubrió que las células endoteliales producían prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), un potente inhibidor de la agregación plaquetaria.

Posteriormente se descubrió que el óxido nítrico actúa de manera sinérgica con la PGI<sub>2</sub> como antiagregante plaquetario<sup>119</sup>.

El óxido nítrico inhibe la adhesión, la activación, la secreción y la agregación plaquetaria, y además, inhibe que la glucoproteína IIb-IIIa se una al fibrinógeno.



**Figura 22.** Efectos hemostáticos y antitrombóticos del endotelio vascular. Ang II: angiotensina II; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; t-PA: plasminógeno tisular; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; vWF: factor de Von Willebrand; CAM: moléculas del adhesión; NO: óxido nítrico.

Además del óxido nítrico y PGI<sub>2</sub>, las células endoteliales producen trombomodulina, una molécula con actividad heparina, y componentes del sistema fibrinolítico, como el activador tisular del plasminógeno (t-PA), la urocinasa y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)<sup>119</sup>.

Como agentes protrombóticos en situaciones de disfunción, secreta activador del plasminógeno, moléculas de adhesión para las plaquetas, como el factor de Von Willebrand, fibronectina y trombospondina, y factores de coagulación como el factor V. En un endotelio con una función normal predomina la actividad antitrombótica y anticoagulante, situación que se altera en un endotelio

disfuncional, donde el balance de estas actividades puede inclinarse a favor de un estado protrombótico<sup>119,123</sup>.

#### Disfunción endotelial y pronóstico en la enfermedad cardiovascular.

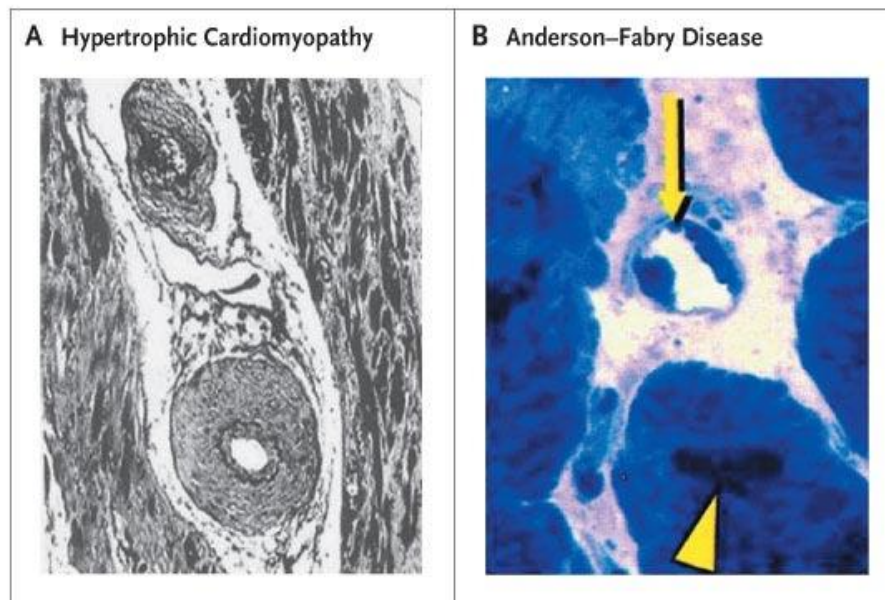
La disfunción endotelial con alteración de la vasodilatación parece ser un marcador que integra el riesgo vascular de los pacientes arterioscleróticos. De manera reciente se ha demostrado que la vasorreactividad dependiente del endotelio predice la recurrencia de inestabilidad y la presentación de eventos clínicos en pacientes coronarios agudos. Además, la recuperación de una función endotelial normalizada se asocia con una supervivencia libre de eventos<sup>119</sup>.

#### Disfunción endotelial y enfermedad de Fabry.

La relación entre la isquemia miocárdica y la aterosclerosis obstructiva de las arterias epicárdicas está bien establecida. Pero las alteraciones de la función y estructura de la microcirculación coronaria, se produce en otras muchas condiciones clínicas. A veces, estas anormalidades constituyen epifenómenos, mientras en otras representan importantes marcadores de riesgo o pueden incluso contribuir a la patogenia de la isquemia miocárdica, incluso constituyendo las dianas terapéuticas<sup>124</sup>.

La disfunción microvascular se produce en la miocardiopatías primarias (genéticas), como por ejemplo la miocardiopatía hipertrófica. A pesar de encontrar imágenes arteriográficas normales, en muchas ocasiones, en estas enfermedades existen signos y síntomas de isquemia miocárdica. En los últimos 15 años, se ha demostrado que la reserva del flujo está severamente

disminuida, no sólo en el septo hipertrofiado, sino también en la pared libre del ventrículo izquierdo menos hipertrofiado. Estos hallazgos están en línea con la evidencia del remodelado extenso de las arteriolas intramurales. Además, la gravedad de la disfunción microvascular coronaria en pacientes afectados, se ha encontrado que constituye un factor independiente de deterioro clínico a largo plazo, y de mortalidad por causas cardiovasculares<sup>124</sup>.



**Figura 23.** Disfunción de la microcirculación coronaria, en enfermedades miocárdicas como la miocardiopatía hipertrofica y la enfermedad de Fabry.

Es lo que ocurre en la enfermedad de Fabry: la disfunción endotelial está implicada en las alteraciones vasculares que provocan la clínica de la enfermedad.

#### CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO-FENOTIPO.

Se han realizado pocos esfuerzos para establecer las correlaciones genotipo-fenotipo, porque la mayoría de los pacientes con enfermedad de Fabry tienen mutaciones exclusivas, e intentar predecir el fenotipo requiere más información clínica de pacientes no relacionados con el mismo genotipo. Además, intentar

predecir el fenotipo clínico sobre la base del tipo de localización de una lesión molecular resulta prematuro.

Por ejemplo, varias mutaciones de pacientes con enfermedad leve atípica, son la N215S, Q279E, M296V, y R301Q. Sin embargo, otras como la S297F, que es una mutación “missense”, producen enfermedad grave. El tipo de aminoácido que es sustituido, tampoco predice bien si el fenotipo va a ser leve o clásico. Por eso, la gravedad clínica de mutaciones missense aisladas detectadas en familias con pocos integrantes afectados, o solamente jóvenes, es difícil de predecir. Pueden existir otros genes o factores genéticos que modifican la gravedad de la enfermedad, porque pacientes con la misma mutación, procedentes de distintas familias, pueden tener diferencias importantes en el fenotipo. De hecho, pacientes de familias no emparentadas, con las mutaciones R112H, R301Q, y G328R, presentan la enfermedad clásica, mientras otros presentan manifestaciones leves de la enfermedad<sup>97</sup>.

### **FISIOPATOLOGÍA.**

El patrón del depósito de glicoesfingolípidos en la enfermedad de Fabry, particularmente su predilección por el endotelio vascular y las células musculares lisas, es diferente al visto en otras esfingolipidosis. Sin embargo, el origen del sustrato del acúmulo de glicoesfingolípidos no ha sido suficientemente establecido. Una contribución significativa de estos acúmulos proviene de la síntesis endógena y el consiguiente acúmulo lisosomal de la porción terminal  $\alpha$ -galactosil contenida en los glicoesfingolípidos, seguida de la autofagocitosis de las membranas celulares que contienen estos lípidos. El metabolismo endógeno constituye un mecanismo de acúmulo muy importante



en los sitios avasculares como la córnea o las neuronas, que presumiblemente estarían protegidas de los niveles circulantes aumentados de globotriaosilceramida por la barrera hematoencefálica. Además, el recambio de globotriaosilceramida, y particularmente su precursor, la globotetraosilceramida (un globósido), que está presente en altas concentraciones en el tejido renal normal, es presumiblemente responsable del depósito endógeno renal. La distribución de forma exclusiva celular y tisular de la globotriaosilceramida, particularmente en el endotelio vascular y el músculo liso, sugiere que existe una contribución intracelular que puede derivarse de la endocitosis o difusión de la globotriaosilceramida de la circulación, donde la concentración es 3 a 10 veces mayor que en individuos normales. La globotriaosilceramida circulante es transportada en las lipoproteínas LDL y HDL. En el plasma de hemicigotos afectados, la globotriaosilceramida acumulada es distribuida en las fracciones de LDL y HDL en proporciones del 60 y 30 por ciento, respectivamente<sup>125</sup>. El hallazgo de que poco, si algo, de depósito de sustrato ocurre en los hepatocitos (en contraste con la acumulación en las células de Kupffer), apoya la teoría de que la globotriaosilceramida sintetizada en los hepatocitos se asocia con las lipoproteínas y se secreta como un complejo<sup>126</sup>. La globotriaosilceramida entonces puede acceder al endotelio vascular y las células musculares lisas, mediante la alta afinidad del receptor de las lipoproteínas, mediante endocitosis. Los depósitos en otros tejidos pueden también derivar en un menor grado de la difusión o endocitosis no absorptiva de globósido o globotriaosilceramida del plasma. Debido a que los lisosomas en todas las células son deficientes en la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A, necesaria para degradar los glicoesfingolípidos depositados,

los glicosfingolípidos acumulados en forma de cuerpos multivesiculares, o en estadios más avanzados, como masas intracitoplasmáticas libres, pueden conducir a la disfunción o degeneración celular<sup>1</sup>.

Además de su biosíntesis en los hepatocitos, los glicosfingolípidos son sintetizados en la médula ósea, donde se transforman incorporados en las membranas de los elementos formes sanguíneos. Se ha postulado que los globósidos de eritrocitos, el glicosfingolípidos predominante de los eritrocitos y el precursor catabólico de la globotriaosilceramida, puede ser otro importante tipo metabólico del lípido patogénico circulante. El globósido es presumiblemente liberado en la circulación, de los eritrocitos viejos, y subsecuentemente catabolizado (presumiblemente en el bazo) a globotriaosilceramida. En la enfermedad de Fabry, la globotriaosilceramida no puede ser metabolizada y es parcialmente liberada a la circulación, donde se incorpora tanto a la fracción HDL como a la LDL, y/o rápidamente aclarada del hígado. Por consiguiente, el recambio de los eritrocitos, y otros glicosfingolípidos de las membranas pueden contribuir significativamente a la carga de sustrato en la enfermedad de Fabry. Además, una pequeña cantidad de globotriaosilceramida puede ser excretada a la circulación desde lisosomas secundarios de varios tipos de células del cuerpo. Debido a que los glicosfingolípidos pueden no ser catabolizados en la circulación, se acumulan lentamente, como una tasa que reflejará el recambio de varias células, la contribución de la exocitosis, y la absorción y/o difusión de lipoproteínas. Los individuos hemicigotos y heterocigotos que pertenecen a los grupos sanguíneos B o AB, parece que están más severamente afectados, presumiblemente debido a la adicional acumulación de glicosfingolípidos B-

específicos<sup>127</sup>. Por eso, la cantidad total de glicoesfingolípidos acumulados en un tejido dado depende del tiempo, de la tasa de acumulación de los tipos intracelular y circulatoria, la posibilidad de excreción, el tipo de grupo sanguíneo, y la presencia o ausencia de actividad  $\alpha$ -galactosidasa A residual. El patrón de depósito del glicoesfingolípidos, predominantemente en el sistema cardiovascular y renal, se correlaciona mejor con las manifestaciones clínicas más importantes de la enfermedad como se describe a continuación.

#### SISTEMA VASCULAR.

Las características principales de la fisiología alterada de la enfermedad de Fabry son estrechamiento, dilatación, falta de respuesta motora, e inestabilidad de los vasos sanguíneos. Las células endoteliales vasculares “hinchadas”, a veces acompañadas de proliferación endotelial, invaden la luz causando un aumento de la presión intraluminal, dilatación, y teleangiectasias, así como isquemia periférica e infartos francos.

Estos cambios son frecuentemente los precursores de las trombosis e infartos del cerebro y otros tejidos. La isquemia del músculo y los nervios periféricos pueden contribuir al dolor o la fatiga. Hay una dilatación progresiva aneurismática, de la pared vascular debilitada, con formación posterior de microaneurismas de los vasos de la retina y la conjuntiva, y formación de teleangiectasias y el angioqueratoma en la piel. Las alteraciones observadas del control vasomotor pueden reflejar tanto las lesiones vasculares por sí mismas o los depósitos extensos en los ganglios autonómicos y las vainas de mielina de las neuronas. Los pacientes hemicígotos y heterocígotos con enfermedad de Fabry demuestran una dificultad para la vasoconstricción, y la

afectación más grave de los hemicigotos también muestra una imposibilidad para la vasodilatación. Las lesiones vascular y neural combinadas pueden también explicar la intolerancia a las variaciones en la temperatura observada clínicamente<sup>128</sup>.

## SISTEMA NERVIOSO.

La afectación de las neuronas del sistema nervioso central y periférico puede ser la responsable de las parestesias, dolor, hipohidrosis, síntomas gastrointestinales como náuseas y diarreas, y una variedad de signos y síntomas vagos neurológicos.

Se ha propuesto (Fukuhara et al) que la hipohidrosis puede producirse por depósito local de lípidos, más que por una afectación del sistema nervioso autónomo. La fiebre episódica, puede estar relacionada con las lesiones del hipotálamo<sup>82,128</sup>.

Se ha observado un descenso selectivo en el número de fibras nerviosas amielínicas y mielínicas pequeñas en los nervios periféricos, lo que sugiere la existencia de un daño selectivo en estas fibras que puede producir dolor e hipohidrosis<sup>18,109</sup>. Estudios de la función autonómica revelaron disfunción simpática y parasimpática, sobre todo en las respuestas cutáneas distales. Las anomalías en la sensación térmica cutánea sugieren también la afectación de fibras pequeñas mielínicas<sup>69</sup>. Se observó en un paciente homocigoto el depósito de glicolípidos únicamente en los ganglios espinales de las raíces dorsales, lo que condujo a la sugerencia de que el depósito de lípidos en los *vasa nervorum* puede conducir a la producción de acroparestesias más que una afectación del sistema nervioso autónomo<sup>128</sup>.

## RIÑÓN.

Las anormalidades observadas en la función renal tienen su base en las lesiones de la neurona y de la vasculatura renal, y posiblemente en los desórdenes de la hipófisis posterior y el hipotálamo. Los depósitos de glicosfingolípidos anteceden a la aparición de la clínica. Durante el período precoz de la enfermedad, las lesiones de la vasculatura renal son menos prominentes que en la nefrona, y la arquitectura renal se mantiene. La proteinuria leve puede ser explicada por la alteración de las células epiteliales glomerulares y sus podocitos, y/o la descamación de las células epiteliales tubulares cargadas de lípidos<sup>108</sup>. La pérdida de la capacidad renal de concentración, con poliuria y polidipsia puede ocurrir antes de un descenso significativo del filtrado glomerular o de evidencia de fallo renal<sup>79</sup>. El defecto en la capacidad de concentración, puede ser por un descenso de la permeabilidad de los túbulos distales y los túbulos colectores, secundario al depósito de lípidos. El cuadro de diabetes insípida, no relacionado con la transferencia alterada de electrolitos en los túbulos distales, puede producirse por la insensibilidad de los túbulos a la ADH, o por una disfunción combinada de los túbulos distales y las lesiones de los núcleos supraópticos y el centro antidiurético del hipotálamo por depósito de glicosfingolípidos. Los cambios renales más tardíos y más graves son el resultado de lesiones vasculares y de una hipertensión sistémica.

## CORAZÓN.

El progresivo depósito de glicosfingolípidos en las células del miocardio, los fibroblastos valvulares, y los vasos coronarios, son la causa primaria de la

enfermedad cardíaca en hemocigotos afectados y en algunos heterocigotos<sup>37,38</sup>. Los frecuentes hallazgos de hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia mitral están presumiblemente relacionados con el hecho de que el miocardio del ventrículo izquierdo y la válvula mitral son los sitios con un depósito más marcado de lípidos en el corazón. El intervalo PR anormalmente corto, el fenómeno de Wenckebach, el síndrome de Wolf-Parkinson-White, el bloqueo auriculoventricular completo, y el hallazgo de miocardiopatía en el ECG, pueden estar relacionados con el depósito de lípidos en el miocardio y/o sistema de conducción<sup>39,46</sup>. El depósito de globotriaosilceramida en las arterias coronarias conduce a la isquemia miocárdica y al infarto<sup>37,38</sup>.

Los hallazgos de las variantes atípicas indican que las manifestaciones de la enfermedad de Fabry pueden estar limitadas al corazón. La afectación específica cardíaca en estos pacientes presumiblemente es debida a mutaciones “leves” de la  $\alpha$ -galactosidasa A. El mecanismo de esta afectación limitada puede estar relacionado con la observación de que el miocardio es un sitio donde precozmente se depositan los glicosfingolípidos. Con la edad, el depósito progresivo se manifiesta primero por hipertrofia y después por dilatación, ambas agravadas por las anomalías adicionales valvulares. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con el fenotipo clásico mueren por las complicaciones de la afectación renal y vascular antes de que las manifestaciones del miocardio se vuelvan debilitantes. En contraste, pacientes con la forma atípica pueden tener una suficiente actividad residual de la  $\alpha$ -galactosidasa A para proteger los riñones y el endotelio vascular, pero los niveles de la actividad de la enzima en el corazón sean inadecuados para prevenir el progresivo depósito en las células del miocardio. En la edad adulta

tardía, la enfermedad del miocardio conduce a un fenotipo clínico de la enfermedad de Fabry confinado al miocardio. El desarrollo tan tardío de los síntomas cardíacos en las mujeres heterocigotas que tienen bajos niveles de actividad de  $\alpha$ -galactosidasa A (debido a la inactivación del cromosoma X al azar), se producen también por este proceso patológico.

#### OTRAS AFECTACIONES.

Los síntomas pulmonares se han atribuido a la afectación de la vasculatura pulmonar o bronquial y el epitelio mucoso glandular<sup>85</sup>. La obstrucción al flujo aéreo puede derivar de la pérdida de la elasticidad por el depósito de lípidos en el parénquima pulmonar.

El linfedema presumiblemente resulta de la obstrucción linfática o insuficiencia venosa, secundaria al acúmulo de lípidos en las células endoteliales.

La evidencia histoquímica de la acumulación de glicoesfingolípidos en las neuronas y las fibras nerviosas de los plexos nerviosos y células musculares lisas del intestino, puede explicar la actividad descoordinada de las células musculares lisas intestinales en los hemiciotos, que conduce a los cuadros de diarrea crónica o estreñimiento<sup>81</sup>. El dolor abdominal puede producirse por los depósitos en los vasos y nervios que irrigan e inervan el intestino, pero también se ha descrito la enfermedad de grandes vasos, como la arteria mesentérica superior.

Se ha descrito retraso del crecimiento, pubertad retrasada, disminución de la fertilidad, asociados con un descenso de las gonadotropinas, que puede correlacionarse con la atrofia testicular observada, o el depósito de glicoesfingolípidos en las células intersticiales de los testículos o en los lóbulos

anterior y posterior de la hipófisis. El priapismo descrito ocasionalmente, puede estar relacionado con el depósito de glicosfingolípidos en el sistema nervioso autónomo y el sistema vascular<sup>89</sup>. No existe explicación para la frecuente apariencia similar a la acromegalia.

## **DIAGNÓSTICO**

El consejo genético debería ser ofrecido a todas las familias en las que se ha realizado el diagnóstico de enfermedad de Fabry. En cada familia, deben ser evaluados todos los hombres en riesgo para realizar o excluir el diagnóstico. Todas las mujeres de una misma familia deberían ser examinadas clínica y bioquímicamente para la identificación de heterocigotos. Además, puede ser necesario realizar estudios moleculares para determinar con más precisión el genotipo de las mujeres en riesgo para heredar el gen de la enfermedad. La enfermedad de Fabry se ha detectado antenatalmente de cultivos celulares fetales y líquido amniótico obtenido por amniocentesis o biopsia coriónica.

## **EVALUACIÓN CLÍNICA.**

El diagnóstico clínico en hombres afectados se realiza más fácilmente mediante la historia y la observación de las lesiones cutáneas características y la distrofia corneal. El síntoma más frecuente en la infancia, antes de la aparición de las lesiones cutáneas es la fiebre recurrente en asociación con el dolor de pies y manos. El desorden ha sido a veces erróneamente diagnosticado como fiebre reumática, neurosis, eritromelalgia, o enfermedad vascular del colágeno. El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas debe excluir el angioqueratoma de Fordyce (limitado a escroto y que aparece



después de los 30 años), el angioqueratoma de Mibelli, y el angioqueratoma circunscrito, ninguno de los cuales tiene la anatomía patológica de la lesión de Fabry. El angioqueratoma, como lesión similar o indistinguible a las lesiones cutáneas en la enfermedad de Fabry, ha sido descrito en otras enfermedades de depósito lisosomal. El diagnóstico presuntivo de hombres afectados puede ser hecho mediante la observación de la característica distrofia corneal con la lámpara de hendidura y la demostración de inclusiones birrefringentes en el sedimento urinario. Las mujeres sospechosas de ser portadoras heterocigotas deben ser cuidadosamente examinadas para evidenciar la opacidad corneal y lesiones cutáneas, aunque sean escasas y aisladas, sobre todo en mamas, espalda, tronco, y zona posterolateral de muslos. La detección de heterocigotos también puede ser complementada mediante el hallazgo histológico o inmunológico de las células cargadas de lípidos en las biopsias cutáneas y de tejidos, o en el sedimento de orina.

#### FENOCOPIAS.

Una fenocopia es una simulación fenotípica de un rasgo específico genético. Debido a que la fenocopia es normalmente el resultado de factores ambientales, no es heredada. Existen 2 fenocopias de la enfermedad de Fabry, una que simula la opacidad característica corneal y otra que causa cambios renales funcionales y ultraestructurales, similares a los de los pacientes hemocigotos de la enfermedad de Fabry. La queratopatía radiada de la enfermedad de Fabry, es realmente indistinguible de las opacidades corneales de otras enfermedades de depósito lisosomal, pero es clínica y ultraestructuralmente idéntica a la distrofia corneal asociada con el tratamiento

prolongado con cloroquina<sup>129</sup>. Se ha propuesto que puede producirse por la inactivación de la  $\alpha$ -galactosidasa A por un pH intracelular aumentado, y la subsecuente acumulación de globotriaosilceramida. Esta teoría viene apoyada por el hallazgo de que la  $\alpha$ -galactosidasa A es más sensible al aumento del pH *in vitro* que otras hidrolasas lisosomales<sup>31</sup>.

Más recientemente se ha demostrado que la amiodarona causa una fenocopia de la queratopatía de Fabry, aunque no se ha podido caracterizar el mecanismo, a pesar de que se presume que actúa de la misma forma que la cloroquina.

Los lisosomas cargados de lípidos se han observado en nervios y músculos de muestras biopsiadas de pacientes tratados con amiodarona que desarrollaron neuromiopatía<sup>130</sup>.

Otra fenocopia de la enfermedad de Fabry con afectación de un tejido específico, ocurre en individuos que han estado expuestos al polvo de sílice. Se han descrito las complicaciones pulmonares de la silicosis, pero las manifestaciones renales de proteinuria y lipiduria han recibido poca atención. El examen ultraestructural del tejido renal de estos individuos ha revelado las típicas inclusiones lamelares electrondensas en los lisosomas de las células epiteliales y endoteliales glomerulares, y las células de los túbulos distal y proximal observadas en la enfermedad de Fabry.

Aunque el mecanismo responsable para la fenocopia inducida por el polvo de sílice es desconocido, el hallazgo de dichas lesiones en la biopsia renal debe hacer incluir en el diagnóstico diferencial tanto la silicosis como la enfermedad de Fabry<sup>131</sup>.

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE HEMICIGOTOS AFECTADOS.

De todos los hemicigotos sospechosos se debe realizar una confirmación bioquímica mediante la demostración del déficit de actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A en suero o plasma, leucocitos, lágrimas, tejidos biopsiados, o cultivo de fibroblastos cutáneos o linfoblastos<sup>26,27</sup>. Los hemicigotos afectados clásicamente normalmente no tienen actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A detectable cuando el ensayo se lleva a cabo mediante sustratos sintéticos para la  $\alpha$ -galactosidasa A con la adición de N-acetilgalactosamina en la mezcla de reacción para inhibir la actividad de la galactosidasa B. Esta modificación en el ensayo permite el diagnóstico fiable de los hemicigotos clásicamente afectados. Los hemicigotos atípicos pueden ser detectados mediante la presencia de actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A residual, en un rango menor del 5-35% de lo normal<sup>93</sup>. Se deberían determinar las propiedades cinéticas y estabilidad de la actividad residual de la  $\alpha$ -galactosidasa A, así como los niveles de globotriaosilceramida, para establecer el diagnóstico bioquímico de las variantes atípicas, y para obtener información de las propiedades funcionales y estructurales de estas mutaciones.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LOS HETEROCIGOTOS.

La identificación bioquímica de las mujeres portadoras del gen de la enfermedad de Fabry es menos fiable por la inactivación no randomizada de un cromosoma X<sup>133</sup>. Muchas mujeres heterocigotas pueden ser detectadas por los niveles intermedios de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A. Sin embargo, debido a la inactivación al azar de un cromosoma X, las heterocigotas pueden expresar niveles de actividad enzimática desde cero a lo normal. Por eso, se

han descrito mujeres sin queratopatía<sup>22,76</sup>, lo que enfatiza la necesidad de precisar la detección de portadores. Además, se sugiere que los genes del cromosoma inactivado podrían reactivarse como resultado de la edad y los niveles disminuidos de 5-metildeoxicitidina. Este fenómeno de la edad podría oscurecer el diagnóstico preciso enzimático de los heterocigotos. En el pasado, se realizaron intentos para demostrar que la heterocigosidad requería de la comprobación de ambas poblaciones celulares (normal y mutante), mediante ensayos de la  $\alpha$ -galactosidasa A, cuyos estudios son extremadamente costosos en tiempo, requieren expertos para llevarlos a cabo, y además pueden ser difíciles de interpretar. Los avances en la secuenciación rápida del ADN hacen más factible la identificación de las mutaciones en todos los pacientes de la enfermedad de Fabry, y en el caso de familias cuya lesión molecular ha sido identificada, debe ser ofrecida la detección de un portador molecular. Alternativamente, se podrían realizar diagnósticos moleculares usando métodos indirectos.

## **TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN**

### **MANEJO MÉDICO.**

En la enfermedad de Fabry, la cronicidad de los eventos clínicos causa un debilitamiento severo y una incapacidad que se extiende a lo largo de los años. El síntoma más debilitante de la enfermedad de Fabry es el dolor lancinante. Los eventos fisiopatológicos que causan los episodios incapacitantes de dolor o acroparestesias crónicas no han sido clarificados. Se han ensayado numerosas drogas para el alivio de este dolor agonizante. Se ha intentado usar el bloqueo alfa-adrenérgico, mediante la fenoxibenzamina, que incrementa el flujo vascular

periférico, y aunque produce alivio del dolor en muchas ocasiones, aparecen complicaciones tempranas como priapismo y epistaxis<sup>88</sup>. Con la excepción de los analgésicos de acción central, como la morfina, los analgésicos convencionales no resultan de ayuda. Sin embargo, se ha encontrado que la administración profiláctica de dosis bajas de mantenimiento de difenilhidantoína ofrece alivio para las crisis periódicas de dolor y el discomfort constante en pacientes hemicigotos y heterocigotos. La carbamazepina, sola o combinada con difenilhidantoína, puede reducir significativamente la frecuencia y severidad de las crisis de dolor, así como prevenir y mejorar los episodios debilitantes. Se han descrito los potenciales efectos secundarios de hipertrofia gingival de la difenilhidantoína y las complicaciones autonómicas dosis-dependientes de la carbamazepina, incluyendo la retención urinaria, náuseas, vómitos, e íleo<sup>69</sup>. La gabapentina y amitriptilina también han tenido éxitos anecdóticos en el manejo de la crisis de Fabry. Algunos pacientes experimentan alivio con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, pero estos agentes se deben usar de forma conservadora, debido a la potencial toxicidad renal. El tratamiento de las manifestaciones cardíacas, pulmonares, gastrointestinales y del SNC, sigue siendo inespecífico, y sintomático. La enfermedad pulmonar es más grave en fumadores, por lo que hay que aconsejar abandonar el hábito tabáquico. Y los pacientes con una obstrucción reversible al flujo aéreo pueden beneficiarse de la terapia broncodilatadora.

Los pacientes con manifestaciones gastrointestinales por retraso del vaciamiento gástrico, pueden beneficiarse del uso de drogas procinéticas vía oral, como la metoclopramida. Los anticoagulantes profilácticos vía oral se recomiendan para pacientes con tendencia al padecimiento de ictus. Por otra

parte, el angioqueratoma puede ser extirpado para favorecer la apariencia estética mediante láser argón<sup>3,20</sup>.

## DIÁLISIS Y TRANSPLANTE RENAL.

Debido a que la insuficiencia renal es la complicación más frecuente en pacientes con esta enfermedad, la hemodiálisis crónica y/o el trasplante renal son procedimientos que han conseguido prolongar la supervivencia. El trasplante realizado con éxito corregirá la insuficiencia renal crónica, y el riñón transplantado permanecerá histológicamente libre de depósito de glicolípidos endógenos, porque la actividad normal de la  $\alpha$ -galactosidasa A en el aloinjerto catabolizará los glicoesfingolípidos endógenos renales. Por eso, el trasplante para pacientes con Fabry con una insuficiencia renal crónica terminal es un procedimiento eficaz. Sin embargo, el trasplante de donante vivo de un paciente heterocigoto con la enfermedad de Fabry, puede contener depósitos significativos de sustrato, y debería ser evitado. Por eso, todos los potenciales donantes familiares, deben ser cuidadosamente evaluados para excluir los genes de la enfermedad de Fabry en hemicigotos y heterocigotos. Es necesario demostrar la mutación de la  $\alpha$ -galactosidasa A o el haplotipo de la enfermedad en familiares que son potenciales donantes. Para los pacientes en los que es imposible llevar a cabo el trasplante renal, la hemodiálisis crónica es una medida efectiva. Además, la experiencia con la diálisis peritoneal ha sido usada durante largo tiempo y con éxito. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina debería ser considerado para prolongar la función renal en pacientes afectados<sup>1</sup>.

## CONSEJO FAMILIAR Y GENÉTICO.

La enfermedad de Fabry se hereda como un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. Todos los hijos de hombres afectados estarán sanos, pero todas las hijas serán portadoras del gen mutante. Para cada embarazo de una mujer portadora, existe un 50% de probabilidad de transmitir el gen mutante al varón, quien será afectado, y un 50% de posibilidades de transmitir el gen defectuoso a las mujeres, que serán portadoras. El examen molecular y bioquímico de todos los sospechosos de ser heterocigotos, el consejo genético, y el diagnóstico prenatal, deben estar disponibles para todas las familias en riesgo. Debe proveerse de consejo genético a todas las familias, en especial aquellas con niños afectados. A veces, los padres, profesores, y/o médicos puede malinterpretar el dolor intenso experimentado durante la infancia como simulación, sobre todo en ausencia de cualquier hallazgo físico o de laboratorio. El esfuerzo físico, estrés emocional, fatiga, y cambios rápidos de temperatura ambiental y la humedad, pueden desencadenar los episodios de dolor. Debe aconsejarse apropiadamente a los profesores de educación física, jefes, y otros, para minimizar o eliminar las actividades que pueden precipitar las crisis de dolor. Además, a los hombres afectados se les debería permitir realizar actividades seleccionadas y dejar de realizarlas a su propia discreción. Estos pacientes deberían buscar una actividad profesional acorde a sus posibilidades conociendo sus propias limitaciones. Debería aconsejarse no realizar actividades que requieran una destreza manual significativa, ejercicio físico, estrés emocional, o exposición a temperaturas extremas, o cambios rápidos de temperatura o humedad.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL.

El diagnóstico prenatal en la enfermedad de Fabry puede ser llevado a cabo mediante el ensayo de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A, mediante biopsia de vellosidades coriales en las semanas 9 ó 10 de la gestación, o el cultivo de células de líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis aproximadamente en la semana 15 de gestación<sup>28,29</sup>. El diagnóstico prenatal de un feto masculino requiere la demostración de una actividad deficiente de la  $\alpha$ -galactosidasa A y un cariotipo XY. Además, la demostración de una lesión específica molecular en el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A, si se conoce también en la familia, es un importante hallazgo diagnóstico complementario al enzoinmunoensayo. Se han encontrado concentraciones ligeramente aumentadas de globotriaosilceramida en todos los tejidos analizados, con la excepción del tejido nervioso. El examen histológico y microscópico de varios tejidos es anodino, pero el examen ultraestructural revela inclusiones lamelares concéntricas electrondensas en los lisosomas del endotelio vascular, miocardio, túbulos renales, epitelio y células endoteliales del glomérulo renal, y células epiteliales de la córnea.

## REEMPLAZO ENZIMÁTICO.

Desde hace unos pocos años existe la posibilidad de administrar la proteína deficitaria en forma de tratamiento enzimático sustitutivo, en sus dos versiones: la Agalsidasa  $\beta$  (1 mg/Kg/2 semanas) y la Agalsidasa  $\alpha$  (0,2 mg/Kg/2 semanas). Es preciso evaluar periódicamente los distintos órganos para supervisar la eficacia del tratamiento. El tratamiento con estas dos enzimas reduce los depósitos de globotriaosilceramida<sup>133</sup>.



A pesar del tratamiento no se ha observado reducción de la aparición de ictus y accidentes isquémicos transitorios. La neuropatía periférica e hipohidrosis mejoran con lentitud. Se ha observado también un beneficio en las cifras del filtrado glomerular renal (FGR) y de creatinina plasmática, más marcada si el tratamiento se comenzó en fases más precoces de la enfermedad<sup>23</sup>. La función renal perdida previamente a la instauración del tratamiento no se recuperó.

También se ha comprobado una reducción en los depósitos de globotriaosilceramida del miocardio, observándose con el tratamiento enzimático sustitutivo una disminución de la masa del ventrículo izquierdo y una mejoría de la conducción intracardíaca<sup>134</sup>.

#### OTRAS TERAPIAS.

##### Transplante de hígado fetal.

Tras realizar un trasplante de hígado fetal, los niveles de  $\alpha$ -galactosidasa A en orina y suero permanecieron sin cambios. Sin embargo, los receptores del injerto notaron una mejoría clínica subjetiva (ya no presentaban acroparestesias, y percibieron una disminución leve del angioqueratoma).

##### Transplante de médula ósea experimental.

No se ha realizado en humanos, aunque sí en ensayos con animales, con éxito. Pero la extrapolación a pacientes con la enfermedad de Fabry, deberá evaluar el riesgo del procedimiento y la posibilidad de que pueda no alterar el curso de la enfermedad renal.

##### Depleción de sustrato.

Se han intentado distintas terapias para conseguir la depleción del sustrato acumulado: plasmaféresis crónica, flebotomías crónicas (no sirve como

tratamiento ya que se incrementó el nivel de globotriaosilceramida), privación de sustrato (no evaluado *in vivo*), inhibidores moleculares químicos o “chaperones” (en las mutaciones que producen una actividad enzimática residual pero inestable, el uso de inhibidores moleculares pequeños que se unen al sitio activo y estabilizan la enzima para transportar al lisosoma puede resultar terapéutico; aunque hay que limitarlo a la variante cardíaca que tienen una actividad residual y un establecimiento tardío y leve de la enfermedad), y terapia génica experimental<sup>1,88</sup>.

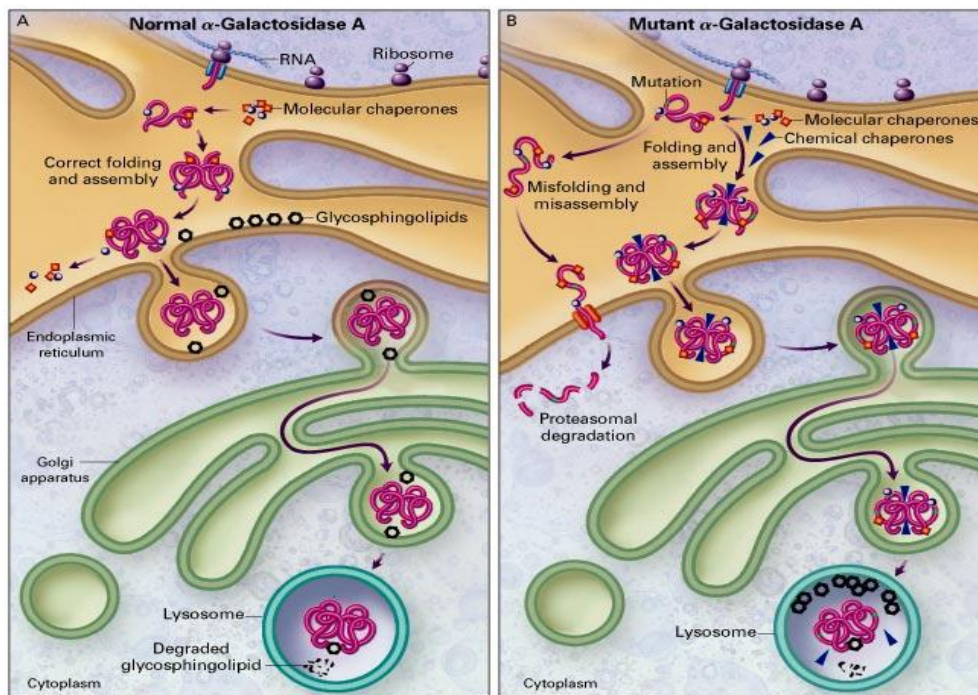


Figura 24. Mecanismo de estabilización enzimática mediante “chaperones” químicos.

## CISTATINA C

La cistatina C es un inhibidor endógeno de la cisteín-proteasa que pertenece al tipo 2 de la superfamilia de las cistatinas. Su forma madura y activa está constituida por una sola cadena polipeptídica no glicosilada de 120 aminoácidos. Está presente en casi todos los fluidos biológicos, y el gen que

codifica su síntesis se encuentra en el cromosoma 20p11.2. Su peso molecular es de 13'3 kD, por lo que es filtrada libremente por el glomérulo y posteriormente metabolizada por el túbulo proximal<sup>135</sup>.

#### CISTATINA C EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

En la insuficiencia renal crónica, un filtrado glomerular estimado menor de 60ml/min se asocia con un aumento del riesgo de cada una de las complicaciones de la insuficiencia renal crónica (IRC), incluyendo muerte prematura debido a enfermedad cardiovascular. La medida del filtrado glomerular renal (FGR) es la mejor medida de la función renal. Pero realizar esta medida con sustancias exógenas es complejo, caro, y dificultoso para la práctica clínica diaria. Además, existe un error del 5-20%, que es mayor, a mayores rangos de filtrado glomerular. El aclaramiento urinario de un marcador endógeno como la creatinina puede ser medido de una muestra de orina recogida durante 24 horas, y una muestra de sangre, sin la necesidad de administrar ningún marcador externo. Sin embargo, este procedimiento está sujeto a error. La creatinina es filtrada libremente por el glomérulo, y su producción viene determinada por la masa muscular y la ingestión en la dieta, y varía con la edad y raza. La relación entre los niveles séricos de creatinina y el FGR varía sustancialmente interindividualmente y con el tiempo. El uso de una referencia aislada de creatinina sérica para distinguir entre un FGR normal y uno anormal puede ser engañoso<sup>136</sup>.

Para estimar el FGR a través de la creatinina se han empleado fundamentalmente 2 ecuaciones: Cockcroft-Gault y MDRD (Modification Dietary Renal Disease). La fórmula de Cockcroft-Gault sistemáticamente sobreestima

el FGR debido a la secreción tubular de la creatinina. La ecuación MDRD estima el FGR ajustando por la superficie corporal, y por la raza (en la raza negra existe un nivel de creatinina mayor, debido en parte a la mayor masa muscular). La fórmula de Cockcroft-Gault parece ser menos fiable que la MDRD en ancianos y obesos, y ambas son menos fiables en personas sin insuficiencia renal crónica, como por ejemplo pacientes jóvenes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 sin microalbuminuria<sup>138</sup>.

#### Fórmulas para la estimación del FGR mediante la creatinina plasmática

Aclaramiento de Creatinina =  $[(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times \text{Creatinina sérica}] \times 0.85$  (si mujer)

Filtrado glomerular renal =  $175 \times (\text{creatinina sérica})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times 0.742$   
(si mujer) ó  $\times 1.212$  (si raza negra).

La cistatina C es filtrada libremente por el glomérulo, y tras su filtración, es reabsorbida y catabolizada por las células epiteliales tubulares. Sólo una pequeña cantidad es excretada en la orina. La cistatina C muestra una buena correlación con el FGR. Una de las ventajas de la cistatina C sobre la creatinina es la mayor sensibilidad para detectar reducciones leves del FRG. La generación de la cistatina C es menos variable interindividualmente que la de la creatinina<sup>138</sup>. Sin embargo, sus concentraciones séricas se ven influenciadas por el uso de corticoides, edad, sexo, peso, talla, tabaco, y el nivel de proteína C reactiva<sup>135,143</sup>. Investigaciones recientes sugieren que la cistatina C puede ser un marcador de filtración mejor que la creatinina, sobre todo a mayores niveles de FGR<sup>137,142</sup>.

Se han propuesto varias ecuaciones para estimar el FGR mediante la cistatina C<sup>139</sup>. La precisión de estas estimaciones parece ser significativamente mejor que la que se obtiene con las ecuaciones basadas en la creatinina en pacientes pediátricos, hepatópatas y trasplantados renales<sup>136,140</sup>. La relación entre cistatina C y FRG en estadios avanzados de insuficiencia renal es prácticamente desconocida, ya que en la mayoría de los estudios que se han realizado sobre este tema no se incluyeron pacientes con FGR inferior a 20 ml/min; en estos casos se ha propuesto como marcador de daño renal la excreción urinaria de cistatina C. La excreción urinaria normal de cistatina C debe ser cero (por la reabsorción y catabolización tubular). La presencia de cistatina C en orina, incluso con filtrado glomerular aparentemente normal, es un signo de daño tubulointersticial<sup>141</sup>.

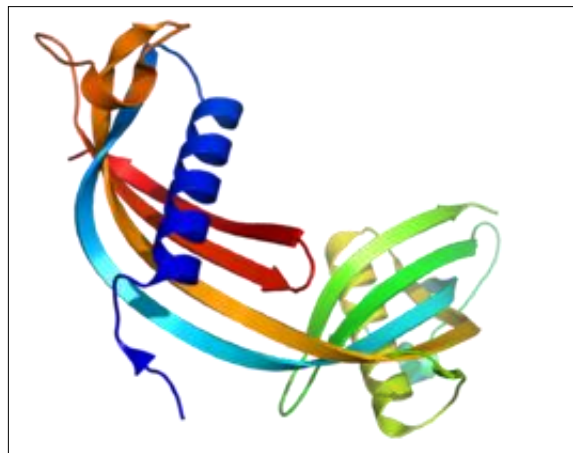


Figura 25. Cistatina C.

**Tabla 4.** Fórmulas para estimación del filtrado glomerular a partir de las concentraciones plasmáticas de cistatina C

*Fórmula de Hoek:*

$$\text{Filtrado glomerular} = - 4,32 + 80,35 \times 1/\text{cistatina C}$$

*Fórmula de Filler:*

$$\text{Log Filtrado glomerular} = 1,962 + (1,123 \times \log (1/\text{cistatina C}))$$

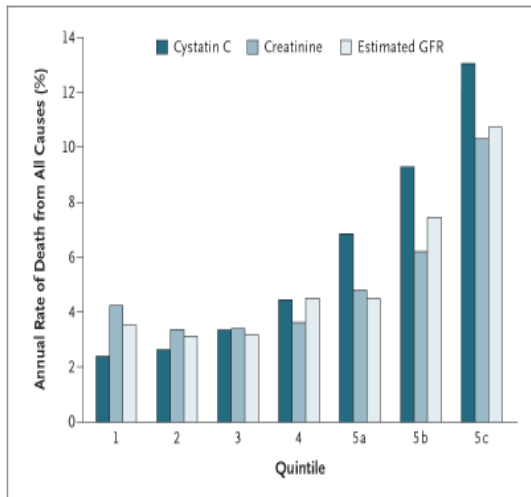
*Fórmula de Larsson:*

$$\text{Filtrado glomerular} = 77,239 + \text{cistatina C}^{-1,2623}$$

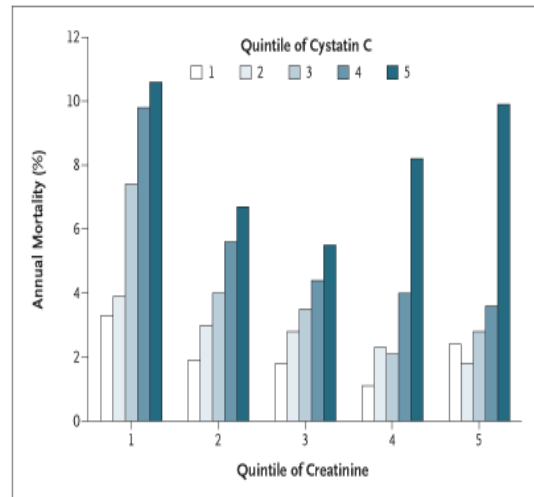
## CISTATINA C Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

Una disminución del FGR por debajo de 60 ml/min x 1'73m<sup>2</sup>, es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Estos pacientes deberían ser evaluados y tratados para otros factores de riesgo cardiovascular. Estudios recientes sugieren que las concentraciones séricas de cistatina C podrían ser un mejor predictor de enfermedad cardiovascular que la estimación del FGR basado en los niveles de creatinina sérica<sup>136</sup>.

La ecuación MDRD fue sólo ligeramente superior a las concentraciones de creatinina como predictor de mortalidad. Se ha encontrado que la cistatina C es un fuerte e independiente predictor de la mortalidad total y mortalidad de causa cardiovascular<sup>144</sup>. La cistatina C parece proveer una estimación más fuerte del riesgo de eventos cardiovasculares y muerte entre las personas mayores, que la creatinina o el FGR estimado a partir de la creatinina plasmática. Con la cistatina C, no sólo se puede definir un grupo con alto riesgo de eventos cardiovasculares (el quintil superior), sino también un subgrupo con bajo riesgo de mortalidad por estos eventos (los dos quintiles inferiores), mientras que con la creatinina sólo puede estimarse un grupo de alto riesgo (el 14% superior), y sólo en pacientes con un FGR por debajo de 60ml/min x 1'73m<sup>2</sup>. La cistatina C tiene una relación lineal con el riesgo de muerte entre los participantes con una función renal normal<sup>147</sup>.



**Figura 26.** Mortalidad global según el quintil de medida de la función renal. (Para cistatina C, creatinina, y el FGR estimado, el quinto quintil se ha dividido en 3 grupos: 5<sup>a</sup>, 5b, y 5c).



**Figura 27.** Mortalidad global de acuerdo a los quintiles de cistatina C y creatinina.

Aunque su papel clínico no ha sido aún delimitado, la medida de la cistatina C ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* como test diagnóstico para la disfunción renal. Puede tener limitaciones en ciertas enfermedades, ya que independientemente de las cifras de FGR, hay algunos factores que influyen en las concentraciones plasmáticas de cistatina C como son la edad, sexo, obesidad, tabaco, inflamación, corticoides, ciclosporina, asma, alteraciones tiroideas, hepatopatías y tumores malignos<sup>145</sup>. Las concentraciones de cistatina C son más elevadas en los mayores de 60 años, y corresponde en gran parte a la reducción involutiva del FGR. Este descenso del FGR no es bien reflejado por la creatinina sérica, debido a la concomitante reducción, también involutiva, de la masa muscular. En la población pediátrica, las concentraciones de cistatina C se mantienen constantes a partir del primer año con unos límites de normalidad muy parecidos a los de los adultos.

Durante las primeras semanas de vida las concentraciones plasmáticas de cistatina C se elevan hasta el doble de los valores normales, para posteriormente descender hasta concentraciones de 0,95 mg/l (límite alto de la normalidad en niños) durante el segundo mes<sup>142</sup>. Se ha demostrado que tanto el sexo masculino, como la obesidad y el hábito de fumar elevan las concentraciones de cistatina C ajustadas a función renal. También se ha observado que la cistatina C se comporta como un biomarcador de inflamación, correlacionándose con la proteína C reactiva. Los corticoides incrementan las concentraciones de cistatina C y la ciclosporina A las disminuye. Las alteraciones de las hormonas tiroideas, aun siendo estas leves, son capaces de modificar significativamente las concentraciones de cistatina C. El hipotiroidismo hace descender los niveles de cistatina C, mientras que el hipertiroidismo los aumenta, independientemente de los cambios del FGR<sup>146</sup>. Las concentraciones más elevadas de cistatina C predicen la mortalidad de una población anciana<sup>144,147</sup>. Un incremento de cistatina C reflejaría un deterioro de la función renal, reconocido factor de riesgo cardiovascular y mortalidad global, pero además también podría aglutinar otros factores de riesgo como son la inflamación, tabaco y obesidad<sup>148,149</sup>.

Se ha sugerido que los biomarcadores cistatina C, NT-proBNP, troponina I, y proteína C reactiva (PCR), están estrechamente asociados con el daño cardiovascular y renal. Estos biomarcadores pueden identificar personas con alteraciones funcionales o estructurales, en los que aún no se han producido manifestaciones clínicas<sup>150</sup>.



## **PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS**

Los péptidos natriuréticos se encuentran implicados en la regulación del sistema circulatorio, a través de la homeostasis del volumen circulatorio, la regulación de presión y la osmosis. Además, recientemente se ha conocido que juegan un papel en el control de la estructura y función miocárdica a través de funciones auto y paracrinas<sup>167</sup>.

Hasta hoy, se conocen 6 tipos: el péptido natriurético atrial (o tipo A; ANP), el péptido natriurético cerebral (o tipo B; BNP), el tipo C (CNP), el tipo D (DNP o dendroaspis NP), el tipo V (VNP) y un péptido renal llamado uradilantina, aunque los más conocidos son los tres primeros<sup>167</sup>.

A pesar de que todos los miembros de esta familia parecen tener efectos vasodilatadores y venodilatadores, lo que induce la diuresis y natriuresis, el predominio de unas acciones u otras cambia de unos péptidos a otros. Los péptidos con más acciones cardiovasculares son el ANP, BNP, DNP y VNP. Todos ellos se pueden aislar en otras células del organismo; sin embargo, la mayoría son sintetizados y liberados de forma primaria en los miocitos cardiacos; en concreto el ANP es producido en aurículas y el BNP, a nivel ventricular<sup>167</sup>.

Con todo ello, los péptidos natriuréticos tienen acciones y/o efectos a nivel renal, cardiovascular, cerebral, en la vasculatura periférica, en la presión sanguínea y en las glándulas suprarrenales entre otros órganos<sup>166</sup>.

### **EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP)**

El BNP es un péptido de producción fundamentalmente ventricular. Aunque el principal productor es el ventrículo izquierdo, también se ha descrito la síntesis

y liberación del péptido a nivel del ventrículo derecho. Su síntesis se ve estimulada ante fenómenos de estrés a dicho nivel, como la sobrecarga de presión o la distensión. El precursor del BNP y el pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-pro-BNP), es una pre-prohormona, un péptido constituido por 134 aminoácidos, que es sintetizado en los miocitos y que da lugar a la prohormona BNP de 108 aminoácidos. Esta prohormona se libera cuando se produce estrés hemodinámico (o sea, cuando existe dilatación o hipertrofia de los ventrículos, o hay un aumento de la presión en la tensión de la pared ventricular). La prohormona BNP es escindida por una endoproteasa circulante en dos polipéptidos: el NT-pro-BNP inactivo, de 76 aminoácidos, y el BNP, un péptido activo de 32 aminoácidos de longitud<sup>167</sup>.

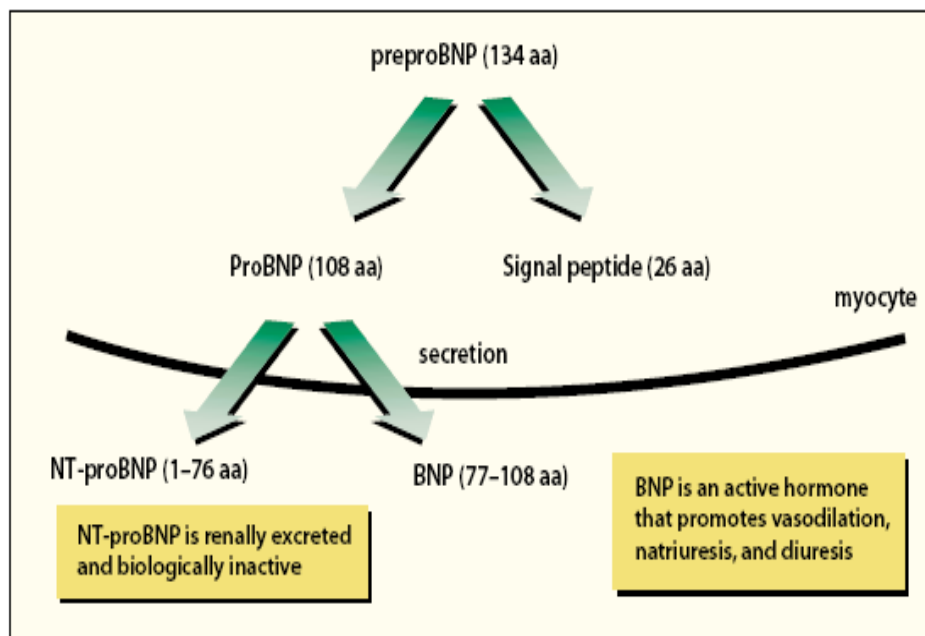


Figura 28. El péptido Natriurético Cerebral (BNP).

El BNP produce vasodilatación, diuresis y natriuresis, y reduce la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la del sistema nervioso simpático<sup>167</sup>.

La vida media de la molécula de BNP se estima en unos 22 minutos, y sus efectos se mantienen alrededor de unas 2 horas. Por su parte, la molécula de NT-proBNP tiene una vida media más larga (unos 120 minutos), y el tiempo que permanece en sangre es mayor (un mínimo de 12 horas).

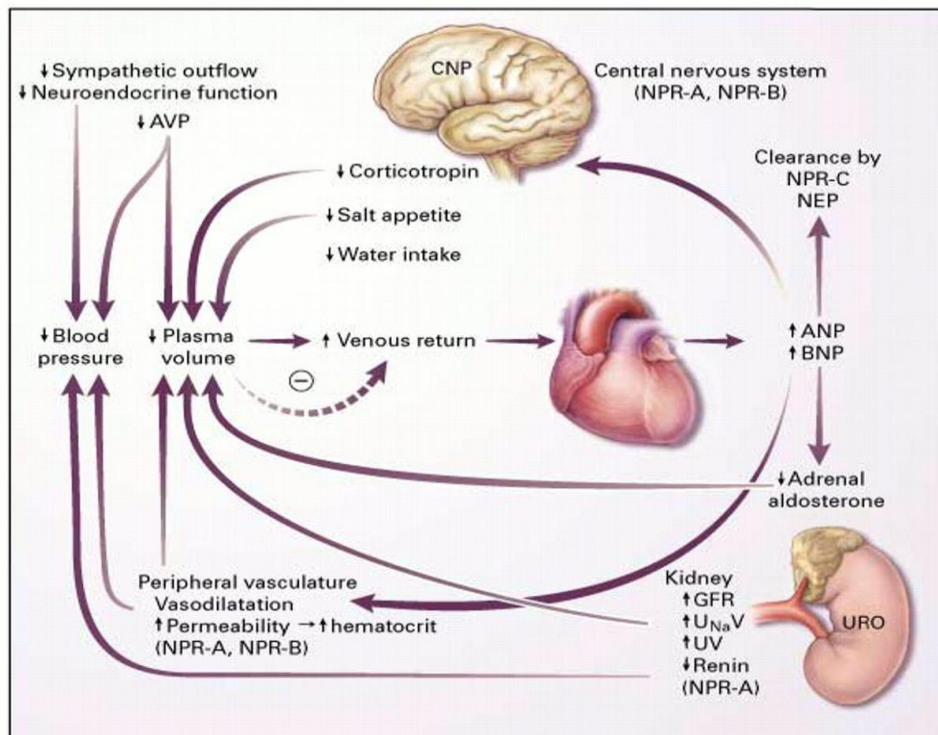


Figura 29. Efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos liberados por el miocardio.

El BNP produce la disminución de la síntesis de Angiotensina II, norepinefrina y endotelina, y es a su vez, regulador hormonal, disminuyendo las actividades de la aldosterona y la renina plasmáticas. Además tiene efectos sobre los barorreceptores y el sistema nervioso central, que junto con los efectos natriuréticos y vasodilatadores ya descritos, provocan que la presión arterial sea más baja. A nivel renal produce una importante y rápida acción diurética y natriurética<sup>167</sup>.

La principal desventaja del NT-proBNP es la variación de sus niveles en función de la edad y su dependencia del aclaramiento renal.

## UTILIDADES EN LA CLÍNICA.

Las guías clínicas recomiendan su determinación en aquellos pacientes con sospecha clínica de insuficiencia cardiaca (IC) ya sea una IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida, o bien conservada. Uno de los problemas que plantea el uso del BNP, es la importante variabilidad intra e interindividual que presenta en las concentraciones plasmáticas basales. Sus concentraciones se ven modificadas en función de la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la presencia o no de fibrilación auricular, y la alteración del aclaramiento renal. El factor más importante en la variación es la edad<sup>152,153</sup>.

El BNP se eleva en situaciones de estrés de la pared miocárdica. Normalmente, concentraciones bajas se observan en pacientes con FEVI preservada<sup>154,158</sup>. El BNP se eleva también en otras situaciones como hipertrofia del VI, isquemia miocárdica, hipoxemia, taquicardia, sobrecarga del ventrículo derecho, disfunción renal, edad avanzada, cirrosis hepática, sepsis, e infección. La obesidad y el sobrepeso, y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pueden disminuir sus niveles<sup>159</sup>.

En las enfermedades hipertróficas, las concentraciones de NT-proBNP están en relación con el grado de masa ventricular que se haya desarrollado, pero no con la gravedad de la obstrucción que se pueda generar. Los niveles de BNP se correlacionan con la presión telediastólica elevada y la tensión de la pared del ventrículo izquierdo<sup>162,165</sup>.

La medida del BNP sérico tiene un valor potencial para monitorizar la hipertrofia del ventrículo izquierdo, ya que el BNP elevado se correlaciona de forma positiva con la gravedad de la hipertrofia. Hacen falta más estudios para estimar su papel como marcador pronóstico. Las concentraciones de BNP en la

miocardiopatía hipertrófica dependen principalmente del grado de la hipertrofia del ventrículo izquierdo más que de la presencia de obstrucción<sup>157</sup>. La medida del péptido puede ayudar a la caracterización clínica y el seguimiento de pacientes con la enfermedad.

Las concentraciones de BNP también se alteran en la insuficiencia renal<sup>156</sup>, y se relacionan con el grado de la misma<sup>161</sup>. En estas circunstancias, el NT-proBNP se eleva en el 100% de los pacientes asintomáticos en hemodiálisis crónica<sup>158</sup>, y se asocia con el estadio final de la enfermedad renal de los pacientes que se someten a hemodiálisis, siendo útil para la estratificación del riesgo<sup>155</sup>.

Estos péptidos pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares cuando coexiste una enfermedad renal crónica en estadio final.

Además, los péptidos natriuréticos son potentes marcadores de riesgo cardiovascular (riesgo de muerte y eventos cardiovasculares), incluso en población general sin existencia de insuficiencia cardíaca<sup>160,163</sup>. El NT-proBNP es un biomarcador más fuerte que la proteína C reactiva para la enfermedad cardiovascular y también marcador de mortalidad en población ambulatoria mayor de 50 años. La medida del NT-proBNP provee de una gran información pronóstica de la mortalidad y eventos cardiovasculares más allá de los factores de riesgo tradicionales<sup>168</sup>.



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**





En la enfermedad de Fabry se produce una afectación multisistémica, por depósito de la sustancia acumulada: la globotriaosilceramida. Se afectan en mayor medida el riñón y el sistema cardiovascular.

Es necesario valorar el daño progresivo en ambos sistemas, para optimizar el tratamiento enzimático sustitutivo de forma individualizada en cada paciente. Para ello sería conveniente disponer de marcadores bioquímicos que orienten hacia el diagnóstico del daño orgánico producido, o de la progresión de la enfermedad a pesar de haber instaurado el tratamiento adecuado.

Nuestra hipótesis de trabajo pretende establecer que la cistatina C como marcador es más sensible que la creatinina sérica en detectar afectación visceral en los pacientes con enfermedad de Fabry, en concreto afectación renal y afectación cardiovascular, así como el NT-proBNP en detectar cambios precoces en la función cardíaca.



## **OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS**

- Determinar la concentración de cistatina C y NT-proBNP en la enfermedad de Fabry con el objetivo de:
  - Analizar su utilidad en la detección precoz de la disminución del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad de Fabry asintomáticos.
  - Analizar la correlación entre las concentraciones de cistatina C y NT-proBNP, y el aclaramiento de creatinina en los pacientes con enfermedad de Fabry.
  - Discernir si existe correlación entre las concentraciones de dichos marcadores y la existencia de daño cardíaco.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**





## **MATERIALES**

### **1. Descripción de la muestra.**

#### **1.1. Pacientes.**

Para la consecución de los objetivos se llevó a cabo un estudio descriptivo observacional, multicéntrico y sin intervención farmacológica, mediante la colaboración del Servicio de Neurogenética del New York University Medical Center (New York, USA), del Departamento de Hematología del Royal Free and University College Medical School (Londres, Gran Bretaña), y del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” (Zaragoza, España).

El análisis de las muestras para la determinación de la cistatina C y el NT-proBNP se realizó en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza (España).

El número total de muestras fue de 178 (89 pacientes con sus respectivos controles sanos), obtenidas durante el período comprendido entre el 1 de Mayo de 2007 y el 30 de Septiembre de 2008.

Se incluyeron los pacientes que fueron diagnosticados de enfermedad de Fabry mediante la determinación de la mutación en el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A y mediante la cuantificación de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria y/o plasmática.

Los controles se escogieron al azar, entre donantes de sangre sanos del Banco de Sangre del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza (España), con una edad comprendida entre los 18 y 65 años.

Los pacientes de Londres y Nueva York diagnosticados de enfermedad de Fabry autorizaron mediante el correspondiente consentimiento informado la participación en el estudio.

### **1.2. Extracción, transporte y conservación de las muestras.**

Se obtuvieron de cada paciente 8cc de sangre total. La muestra fue centrifugada a temperatura ambiente durante 10 minutos a 3000 rpm, recolectándose después el plasma sobrenadante y conservándolas a -20°C. Las muestras se remitieron por mensajería urgente al Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, debidamente etiquetadas y conservadas en frío, y cada una de ellas acompañada de su correspondiente consentimiento informado.

De cada control se obtuvieron 8cc de sangre total, que fue centrifugada a temperatura ambiente a 10 minutos a 3000 rpm, recolectándose el plasma sobrenadante y conservándolas a -20° C.

### **1.3. Encuesta realizada a cada paciente.**

De cada paciente se cumplimentó una ficha con un conjunto de datos clínicos (ANEXO 1) donde se hicieron constar los siguientes:

- DATOS DEL PACIENTE.
  - Edad.
  - Fecha de nacimiento.
  - Edad en el momento del diagnóstico.
  - Sexo.
  - Peso.

- Altura.
- DATOS CLÍNICOS.
  - Daño visceral.
    - Gastrointestinal.
    - Corazón.
    - Sistema nervioso periférico.
    - Sistema nervioso central.
    - Alteraciones cutáneas.
    - Alteraciones oculares.
    - Alteraciones renales.
    - Diálisis.
      - Fecha de inicio.
      - Realización de trasplante renal.
  - Tratamiento médico.
- DATOS ANALÍTICOS.
  - Bioquímica.
    - AST.
    - ALT.
    - Fosfatasa alcalina.
    - Urea.
    - Creatinina.
    - GGT.
    - Bilirrubina.
    - Proteínas totales.
    - Albúmina.

- Glucosa.
- Colesterol total.
- HDL-colesterol.
- LDL-colesterol.
- Triglicéridos.
- Aclaramiento de creatinina calculado.
  - Cálculo mediante fórmula de Cockcroft-Gault.
  - Cálculo mediante fórmula MDRD.
- Hemograma.
  - Hematíes.
  - Hemoglobina.
  - Hematocrito.
  - Volumen corpuscular medio.
  - Hemoglobina corpuscular media.
  - Leucocitos.
    - Neutrófilos.
    - Linfocitos.
    - Monocitos.
    - Eosinófilos.
    - Basófilos.
  - Plaquetas.
- Otras exploraciones.
  - Rayos X.
  - TC.
  - RM.

- Ecocardiograma.
  - Fecha de realización.
  - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%).
  - Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.
  - Espesor del tabique del ventrículo izquierdo (mm).
- ANTECEDENTES FAMILIARES.
- ACTIVIDAD ENZIMÁTICA.
  - Año de la determinación.
  - $\alpha$ -galactosidasa plasmática.
  - $\alpha$ -galactosidasa leucocitaria.
- GENOTIPO.
  - Mutación.
- TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO.
  - Fecha de comienzo.
  - Tipo de tratamiento.
  - Dosis inicial.
  - Dosis actual.
- ESCALA DE LANSS. (Escala de dolor neuropático).
- ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA (SF36).

## **2. Materiales empleados.**

- Frigorífico, con congelador independiente a -20° C.
- Gradilla para tubos de ensayo.
- Pipetas de transferencia desechables (Dropette<sup>R</sup>).
- Tubos de ensayo desechables.

- Tapones de plástico para tubos de ensayo desechables.
- Agitador rotativo de rodillos.
- Centrífuga (hasta 4.000 rpm).
- Tubos de sangre al vacío con gel, de 10 cc de capacidad.
- Nefelómetro (BN II, Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics).
- Analizador Hitachi E170 (Roche).
- Kit N Latex Cistatina C, BN Dade Behring (Lote nº 38854). Composición:
  - Reactivo N cystatina.
  - N Cystatina Control 1.
  - N Cystatina Control 2.
  - N diluyente.
- Kit ECLIA, proBNP II (Lote nº 152903-04). Composición:
  - Reactivo M: Micropartículas recubiertas de estreptavidina, y conservante.
  - Reactivo R1: anticuerpo biotinilado monoclonal anti-NT-proBNP, tampón fosfato, y conservante.
  - Reactivo R2: anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP marcado con quilato de rutenio, tampón fosfato, y conservante.
- PC con sistema operativo Windows XP. Software empleado:
  - SPSS 11.5.
  - MS Word XP.
  - MS Excel XP.
  - MS Power Point XP.

## **MÉTODOS**

### **1. Procesamiento de las muestras.**

#### **1.1. Análisis de la cistatina C.**

##### **1.1.1. Fundamento de la técnica.**

El N látex Cistatina C es un kit para el diagnóstico *in vitro*, conteniendo reactivos para la determinación cuantitativa de la cistatina C en suero humano y en plasma con heparina, por medio de inmunonefelometría con partículas intensificadoras usando los sistemas BN (Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics).

La cistatina C es un inhibidor de la cisteína proteinasa, con un peso molecular de 13'25 kD, y que es producida por todas las células nucleadas.

Las partículas de poliestireno cargadas con anticuerpos específicos contra la cistatina C humana forman agregados al mezclarse con las muestras que contienen cistatina C. Estos agregados van a dispersar la luz incidente. La intensidad de la dispersión es proporcional a la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se realiza mediante comparación con un estándar de concentración conocida.

##### **1.1.2. Determinación de la cistatina C.**

La determinación de los niveles séricos de cistatina C se realizó en todas las muestras (casos y controles), en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

Tras la descongelación de las muestras, se realizó el análisis mediante inmunonefelometría con partículas intensificadoras (N Latex Cistatina C, BN Dade Behring, Lote nº 38854) en nefelómetro (BNII, Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics).

El reactivo de la cistatina C, que consiste en una suspensión de partículas de poliestireno recubiertas con 0'03 g/l de anticuerpos de conejo contra cistatina C humana, es líquido y fue usado directamente sin ninguna preparación adicional, salvo agitación cuidadosa la primera vez que es utilizado.

Se descongelaron las muestras de los pacientes y los controles, que se hallaban conservadas a -20° C, y se homogeneizaron mediante el agitador rotativo de rodillos. Se comprobó que no existieran restos de fibrina, antes de su introducción en el nefelómetro.

Se introdujeron en el nefelómetro todas las muestras y el reactivo de la cistatina C. Todas las etapas del proceso son llevadas a cabo por el sistema de forma automática.

Las muestras son diluidas automáticamente al 1:100 con el N diluyente.

La valoración de las muestras se realiza automáticamente en mg/l.

Los valores de referencia fueron de 0,53 a 0,95 mg/l, y la sensibilidad del ensayo fue de 0,05 mg/l.

En la tabla siguiente (**Tabla 5**) se muestran los valores de N Latex Cistatina C convertidos a FGR según la ecuación de Hoek, con los resultados clasificados según las fases de la enfermedad renal crónica.



<b>FASE</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>FGR (ml/min·1'73m<sup>2</sup>)</b>	<b>N Latex cistatina C (mg/l)</b>
<b>1</b>	FGR normal o aumentado	>90	<0.85
<b>2</b>	FGR ligeramente reducido	60-89	0.86-1.25
<b>3</b>	FGR moderadamente reducido	30-59	1.26-2.34
<b>4</b>	FGR fuertemente reducido	15-29	2.35-4.16
<b>5</b>	Fallo renal	<15	>4.16

## **1.2. Análisis del NT-proBNP.**

### **1.2.1. Fundamento de la técnica.**

La determinación del NT-proBNP se realizó mediante un enzimoimmunoensayo de electroquimioluminiscencia, en un inmunoanализador Elecsys. Este test contiene dos anticuerpos monoclonales que reconocen los epítopes situados en el tramo N-terminal (1-76) del proBNP (1-108).

El principio del test consiste en una técnica sándwich, con distintos pasos. Todos los pasos se realizan de forma automatizada. En una primera incubación, el antígeno de la muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-NT-proBNP y un anticuerpo monoclonal específico anti-NT-proBNP marcado con quilato de rutenio forman un complejo sándwich. En una segunda incubación, después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie

del electrodo. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en pg/ml). La sensibilidad analítica (el límite inferior de detección) es de 5 pg/ml, y el intervalo de medición de 5-35.000 pg/ml.

### **1.2.2. Determinación del NT-proBNP.**

El análisis de todas las muestras se realizó en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, utilizando el método Elecsys 2010 (Roche, Inc., Mannheim, Germany), con la técnica de inmunoensayo de electroluminiscencia (ECLIA, proBNP II, Lote nº 152903-04) en el analizador Hitachi E170 (Roche).

Se descongelaron las muestras de los pacientes y los controles, que se hallaban conservadas a -20°C, y se homogeneizaron mediante el agitador rotativo de rodillos. Se comprobó que no existieran restos de fibrina, antes de su introducción en el inmunoanalizador.

Se introdujeron en el inmunoanalizador todas las muestras y los reactivos para la determinación del NT-proBNP. Todos los reactivos incluidos en el kit están listos para su uso, y forman una unidad inseparable que se introduce en el analizador automático Elecsys, y las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Todas las etapas del proceso son llevadas a cabo por el sistema de forma automática.

## **2. Análisis estadístico.**

Una vez recogidos todos los datos analíticos, y las variables clínicas de cada paciente, se procedió a su análisis estadístico mediante el software SPSS 11.5. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de todas las variables clínicas incluidas (ANEXO 1).

Las variables cualitativas se han expresado en forma de porcentajes, mientras las variables cuantitativas se han expresado mediante la media o mediana con desviación estándar y/o intervalo de confianza. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Edad en el momento del diagnóstico.
- Edad en el momento del estudio.
- Sexo.
- Tratamiento enzimático sustitutivo.
- Duración de la enfermedad.
- Concentración de  $\alpha$ -galactosidasa A plasmática.
- Concentración de  $\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria.
- Mutación detectada.
- Afectación visceral.
- Cifras de urea y creatinina.
- Cifras de FGR calculado.
- Escala del dolor de LANSS.
- Concentraciones de cistatina C y NT-proBNP en pacientes y en controles.

Se compararon las diferentes variables cualitativas entre sí mediante el uso de tablas de contingencia. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Sexo.
- Mutación detectada.
- Afectación visceral.
- Tratamiento enzimático sustitutivo.
- Diálisis.
- Transplante renal.
- Duración de la enfermedad por intervalos.

Posteriormente se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov el ajuste o no a la normalidad de las variables cuantitativas.

De acuerdo a los resultados obtenidos, la valoración de la correlación entre variables cuantitativas, se realizó mediante los tests de correlación parcial: el test de la "r" de Pearson para variables que seguían una distribución normal, o mediante el coeficiente rho de Spearman si no seguían dicha distribución, para valorar la asociación entre la cistatina C y el NT-proBNP, y el resto de parámetros mencionados. Para valorar la correlación entre las variables cuantitativas y las variables dicotómicas, se realizó el coeficiente de correlación biserial.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Urea.
- Creatinina.
- FGR calculado.
- $\alpha$ -galactosidasa A plasmática.

- $\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria.
- Afectación visceral.
- Diálisis.
- Transplante renal.
- Concentración de cistatina C.
- Concentración de NT-proBNP.

Se realizó un contraste de hipótesis para la comparación de medias entre las variables cuantitativas y cualitativas en relación con el género, la edad, la presencia de enfermedad renal, enfermedad cardíaca, y la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo, mediante el uso de un t-test de Student para las variables que seguían una distribución normal, y la prueba U de Mann-Whitney en el caso de las variables que no seguían una distribución normal. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Género.
- Tratamiento enzimático sustitutivo.
- Urea.
- Creatinina.
- FGR calculado.
- Afectación cardiovascular.
- Afectación renal.
- Diálisis.
- Transplante renal.
- Concentración de cistatina C.

- Concentración de NT-proBNP.

Cuando alguna de las variables cualitativas tenía más de 2 categorías, se utilizó el test ANOVA en el caso de variables con distribución normal, y el test de Kruskal-Wallis si no seguían una distribución normal.

Las variables con más de 2 categorías que se compararon con las variables cuantitativas fueron las siguientes:

- Edad por cuartiles.
- Duración de la enfermedad por intervalos.
- Duración del TES por intervalos.

Por último, se realizaron las curvas ROC hallando el área bajo la curva de las variables creatinina, cistatina C y NT-proBNP en relación con la afectación renal y cardíaca.

## **RESULTADOS**





## RESULTADOS

### 1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.

#### 1.1. Edad

De los 89 pacientes incluidos en el estudio, 82 (92,13%) procedían de Londres y 7 de nueva York (7,87%). El 47,2% del total de las muestras eran mujeres y el 52,8% hombres.

En el momento de la realización del estudio, o de la obtención de las muestras, la edad media de los pacientes fue de 45,39 años (DE 15,03), con un rango entre 16 y 79 años. La edad media fue algo menor en el caso de los hombres, 43,98 años (DE 14,48, rango 19-77 años), que en el de las mujeres 46,98 años (DE 15,65, rango 16-79 años).

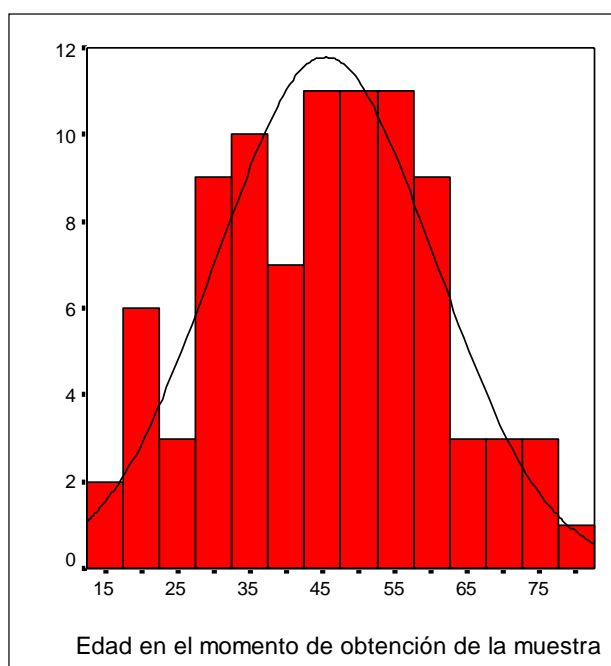


Figura 30. Edad en el momento del estudio.

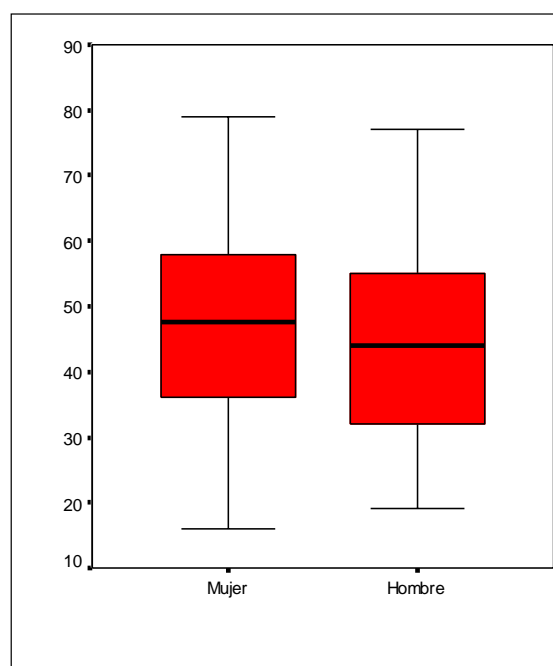
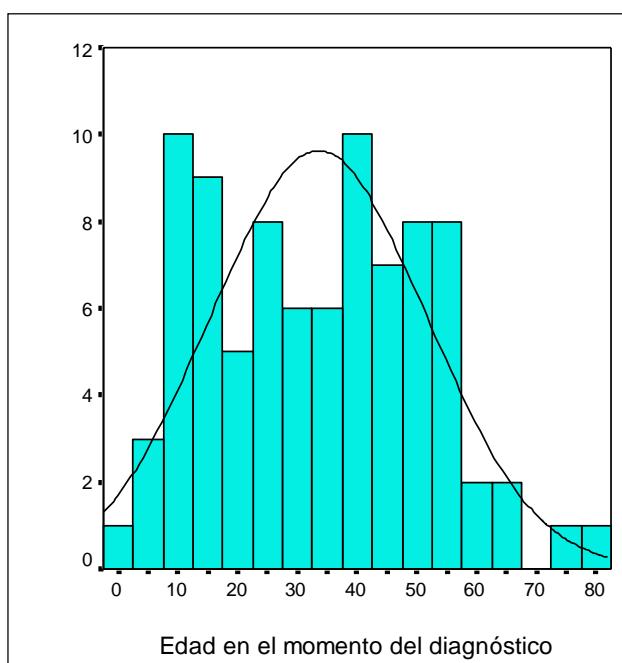
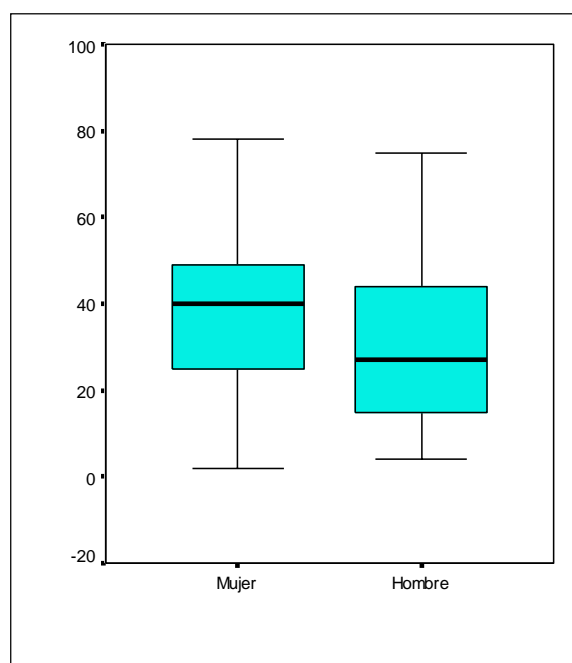


Figura 31. Edad en el momento del estudio por género.

Atendiendo a la edad media en el momento del diagnóstico, esta fue de 33,53 años (DE 17,99, rango 2-78 años). También la edad fue menor en el caso de los hombres, siendo de 31,07 años (DE 18,18, rango 4-75 años), que en el de las mujeres, que fue de 36,17 años (DE 17,64, rango 2-78 años). En cuanto a los años de evolución de la enfermedad, la media fue de 12,09 años (DE 10,84, rango 1-43 años, mediana 9 años).



**Figura 32.** Edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad.



**Figura 33.** Edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad, por género.

## 1.2. Duración de la enfermedad

Se estudió la duración de la enfermedad en años, por medio de intervalos de 5 años cada uno. Casi la mitad de los pacientes (42,7%), padecían la enfermedad de Fabry desde hacía 5 años o menos, y las tres cuartas partes de los pacientes (76,4%), desde hacía 20 años o menos.

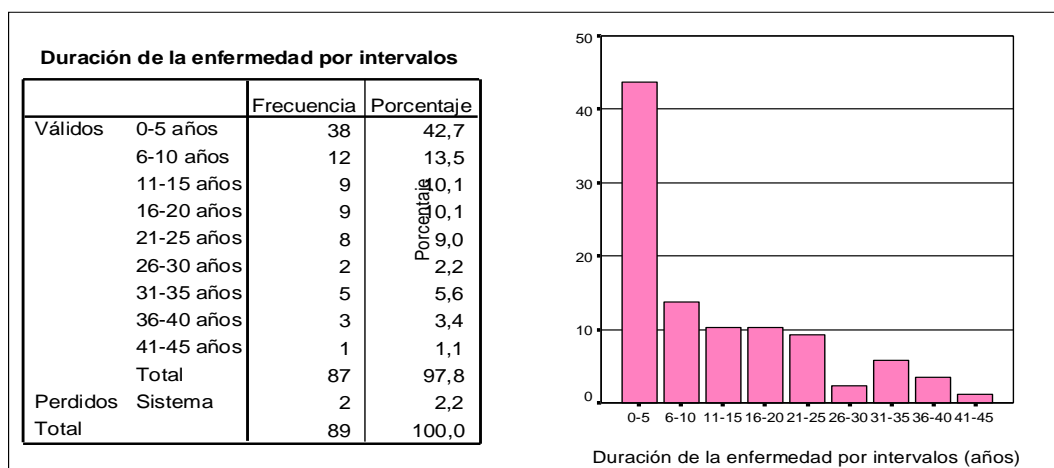


Tabla 6 y Figura 34. Duración de la enfermedad en intervalos de 5 años.

### 1.3. Tratamiento enzimático sustitutivo

De todos los pacientes, 71 (79,78%), estaban recibiendo tratamiento enzimático sustitutivo, y de estos, 66 (92,95%) recibían Replagal, 2 (2,82%) recibían Fabrazyme, y 3 (4,23%) Amigal. Todas las mujeres en TES estaban recibiendo Replagal, y en el caso de los hombres, 39 (88,64%) Replagal, 3 (6,82%) Amigal, y 2 (4,55%) Fabrazyme. La media de la duración del tratamiento sustitutivo fue de 4,11 años (DE 2,47, rango 1-9 años).

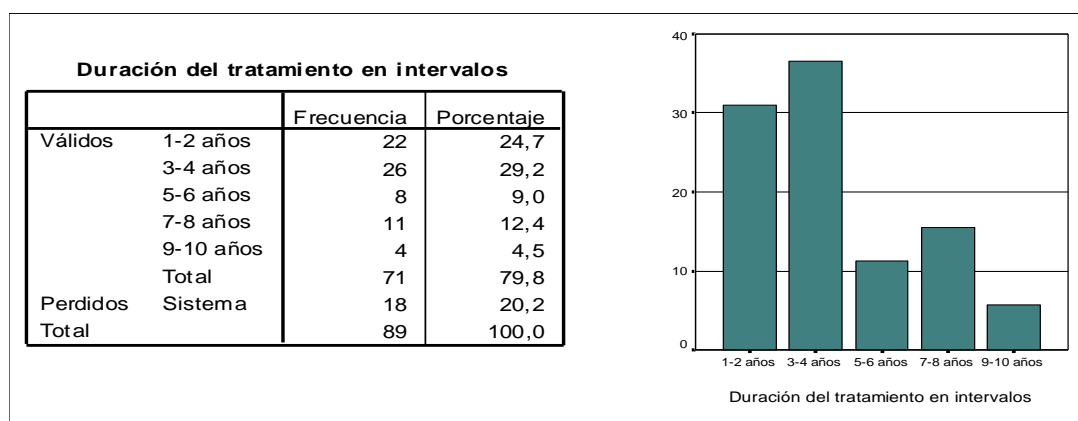
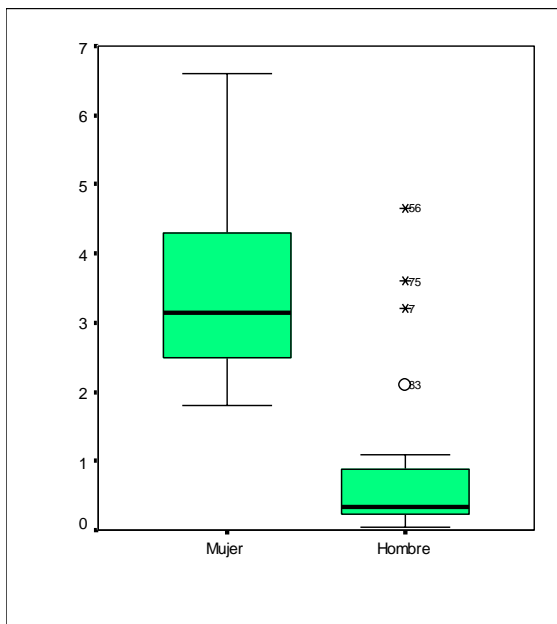


Tabla 7 y Figura 35. Duración del tratamiento por intervalos.

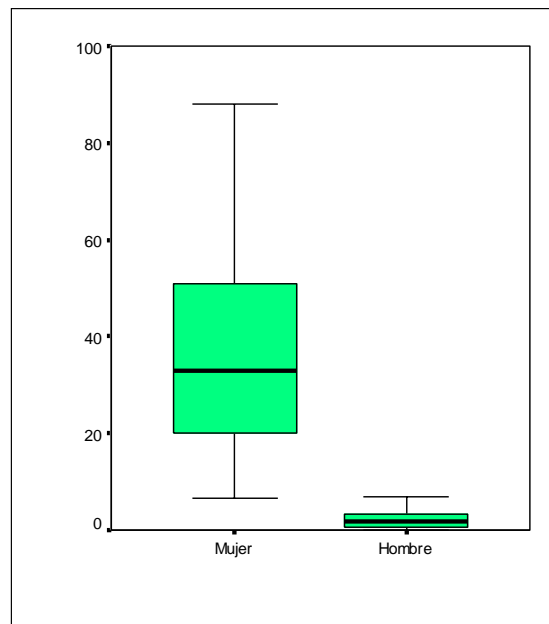
#### 1.4. Actividad de $\alpha$ -galactosidasa A plasmática y leucocitaria

Se midió la actividad de  $\alpha$ -galactosidasa A plasmática, siendo la media de 2,03 nmol/h·ml (DE 1,81, rango 0,05-6,6). En los hombres, los niveles fueron de 0,75 nmol/h·ml (DE 1,01, rango 0,05-4,66), y en las mujeres fueron de 3,51 nmol/h·ml (DE 1,34, rango 1,80-6,60).

En cuanto a la medida de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria, la media fue de 19,36 nmol/h·mg prot. (DE 22,95, rango 0-88). La tendencia en cuanto a la diferencia entre sexos fue la misma, siendo mucho menores los niveles en hombres, con una media de 2,47 nmol/h·mg prot. (DE 2,76, rango 0-10,7), que en las mujeres, con una media de 30,01 nmol/h·mg prot. (DE 20,82, rango 6,61-88).



**Figura 36.** Niveles de  $\alpha$ -galactosidasa A plasmática por género.



**Figura 37.** Niveles de  $\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria por género.

## 1.5. Análisis de los genotipos

En cuanto al análisis de las mutaciones presentes en cada paciente, se han identificado 26 mutaciones diferentes. La más frecuentemente identificada fue la N215S (en el 33,7% de los pacientes), seguida por la R227X (11,2% de los pacientes), y la P205T (en el 9,00% de los pacientes). En los hombres, la mutación más frecuente fue la N215S (34,78%), seguida de la R227X (13,04%), y la P205T (8,70%). En las mujeres, la más frecuente fue la N215S (33,33%), seguida de la I317T (9,52%), P205T (9,52%), y R227X (9,52%).

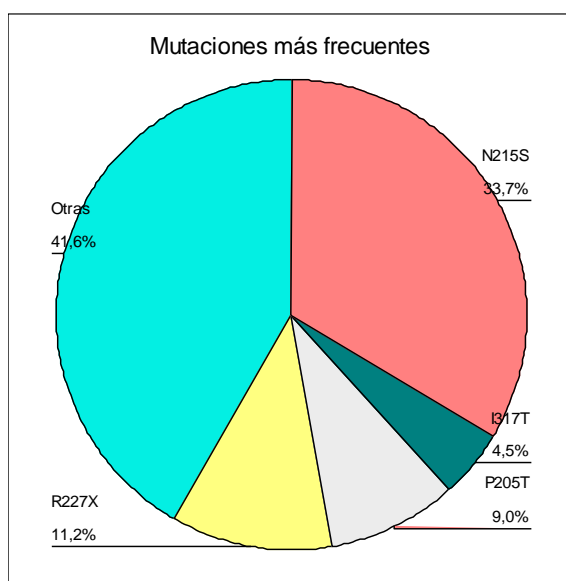


Figura 38. Mutaciones más frecuentes.

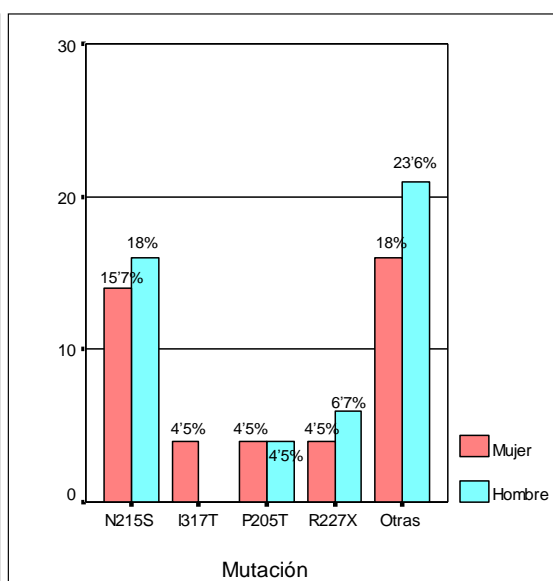


Figura 39. Mutaciones más frecuentes por género.

## 1.6. Análisis de los fenotipos

### 1.6.1. Análisis general.

Observando la afectación visceral de los pacientes, 54 pacientes (60,7%) presentaban afectación cardiovascular, 53 (59,6%) afectación digestiva, 48 (53,9%) afectación renal, 42 (47,2%) afectación del sistema nervioso periférico,

31 (34,8%) afectación cutánea, 26 (29,2%) afectación ocular en forma de *cornea verticillata*, y 14 (15,7%) afectación del sistema nervioso central.

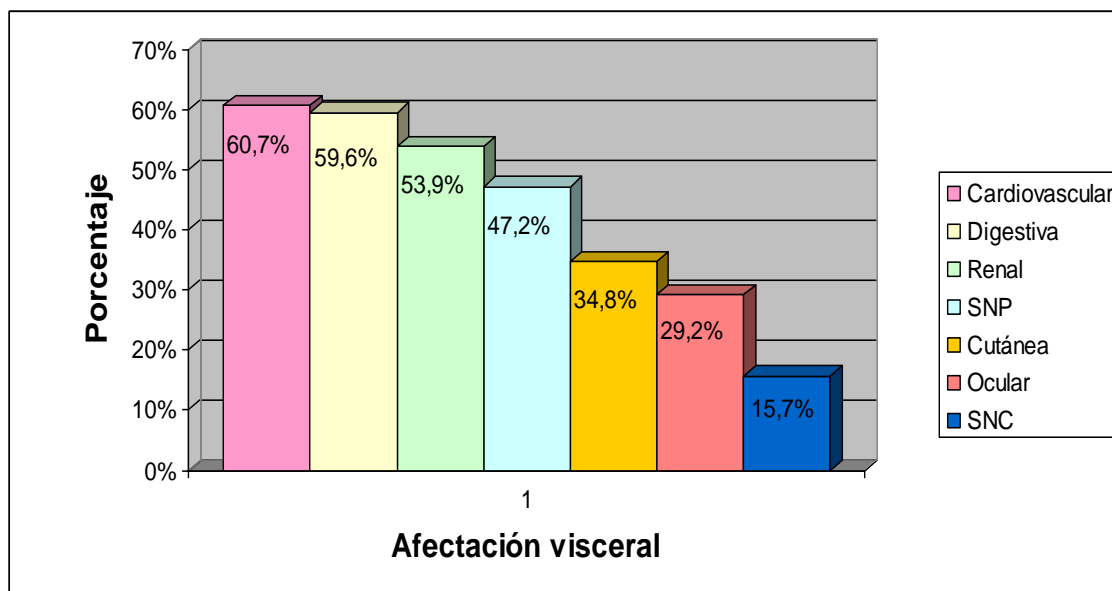


Figura 40. Porcentaje de la afectación visceral.

Atendiendo al sexo, se observa una mayor afectación visceral en los hombres. Presentaban afectación cardiovascular el 78,72% de los hombres y el 40,48% de las mujeres, afectación digestiva el 63,83% de los hombres y el 54,76% de las mujeres, afectación del sistema nervioso periférico el 48,94% de los hombres y el 45,24% de las mujeres, afectación del sistema nervioso central el 17,02% de los hombres y el 14,29% de las mujeres, afectación cutánea el 51,06% de los hombres y el 16,67% de las mujeres, afectación ocular el 45,16% de los hombres y el 54,55% de las mujeres, y afectación renal el 61,70% de los hombres y el 45,24% de las mujeres.

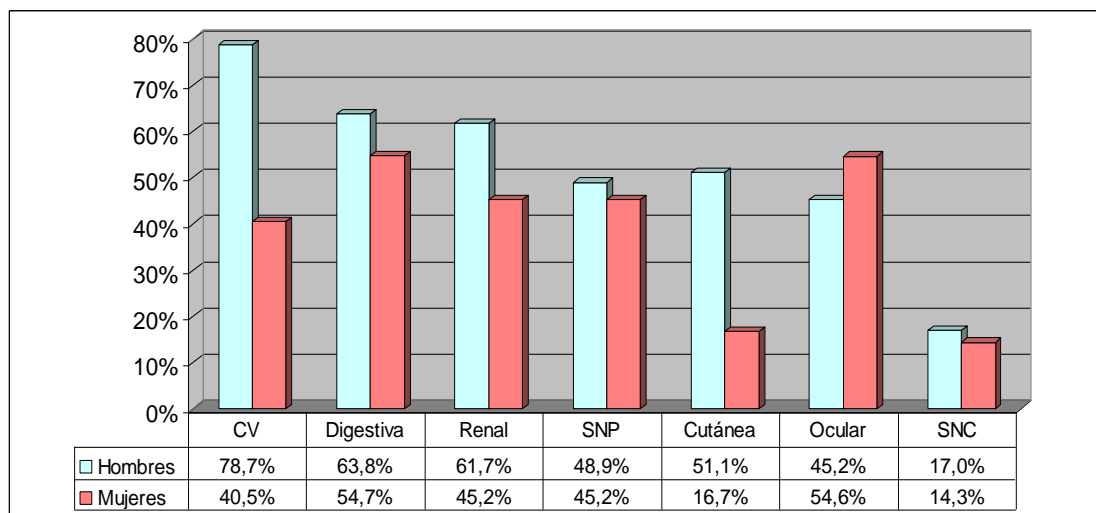


Figura 41. Afectación visceral por género.

### 1.6.2. Afectación cardiovascular.

Dentro de la afectación cardiovascular, se detallaron en los pacientes la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la existencia o no de disfunción diastólica, y el grosor de la pared del ventrículo izquierdo.

La media de la FEVI en todos los pacientes fue de 65,96% (DE 6,75, rango 45-81), siendo similar en hombres con una media de 64,47% (DE 5,80, rango 47-75) y mujeres con una media de 67,7% (DE 7,41, rango 45-81).

Sólo 4 de los pacientes tenían afectación exclusivamente cardiovascular (4,49%), siendo 3 de ellos hombres. La edad media de estos pacientes fue de 34,5 años (rango 19-57 años). En la siguiente tabla (**tabla 8**) se muestran las características de estos 4 pacientes con una posible variante cardíaca de la enfermedad.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
GÉNERO	Hombre	Mujer	Hombre	Hombre
EDAD	27	35	57	19
TES	Sí	Sí	Sí	No
α-GALACTOSIDASA A	0,3	6	0,3	4,66

El 17,86% de los pacientes (el 22,73% de los hombres, y el 12,5% de las mujeres), presentaban disfunción diastólica, siendo en todos los casos leve o moderada. La media de la medida de la pared del ventrículo izquierdo fue de 47,44 diast/mm (DE 7,97, rango 10-68). La media de esta medida fue similar en hombres y mujeres, aunque los rangos de medidas fueron muy distintos. En los hombres la media fue de 48,10 diast/mm (DE 10,96, rango 10-68) y en las mujeres fue de 46,80 diast/mm (DE 3,01, rango 42-55).

### 1.6.3. Afectación renal.

La cifra media de creatinina sérica fue de 1,11 mg/dl (DE 1,15, rango 0,52-8,9). Fue mayor en los hombres, con una cifra media de 1,44 mg/dl (DE 1,65, rango 0,64-8,9), que en las mujeres, con una cifra media de 0,73 mg/dl (DE 0,14, rango 0,52-1,2).

Se calcularon las tasas de filtrado glomerular renal (FGR), mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD. Según la fórmula de Cockcroft-Gault, la cifra media de FGR fue de 102'06 ml/min (DE 38,36, rango 10,14-206,23), siendo ligeramente menor en el caso de los hombres (media 100,31 ml/min, DE 43,99, rango 10,14-206,23) que en las mujeres (media 104,03 ml/min, DE 31,27, rango 49,58-194,57). Según la fórmula MDRD, la media del FGR fue



algo menor, 90,16 ml/min (DE 29,49, rango 6,99-150,37), así como también comparando por sexos: en los hombres la media de FGR fue de 84,56 ml/min (DE 34,15, rango 6,99-150,37), y en las mujeres fue de 96,43 (DE 21,93, rango 49,39-141,74).

Siete pacientes (7,87%), todos ellos varones, se encontraban en programa de diálisis, y 6 pacientes (6,74%), también todos ellos varones, habían sido sometidos a trasplante renal previamente al estudio.

#### 1.6.4. Afectación del SNP.

En 33 de los pacientes se dispone del resultado de la escala del dolor de LANSS. La media de la puntuación fue de 7,30 (rango 0-23).

Al comparar por sexos, la media de puntuación en hombres fue de 8,20 (rango 0-23), y en mujeres de 5,92 (rango 0-19).

#### 1.6.5. Afectación del SNC.

Catorce de los pacientes (15,7%) presentaban afectación del sistema nervioso central, en el caso de los hombres en el 17,02%, y en el de las mujeres en el 14,29%.

#### 1.7. Cistatina C

La concentración media de cistatina C en el caso de los pacientes con enfermedad de Fabry, fue de 0,95 mg/l (DE 0,79, y rango 0,50-6,20). Por género, la concentración media en las mujeres fue de 0,74 mg/l (DE 0,15, y rango 0,50-1,10), y en los hombres fue de 1,15 mg/l (DE 1,05, y rango 0,60-6,20). En el caso de los controles, la media de la concentración de cistatina C

fue de 0,69 mg/l (DE 0,11, rango 0,3-0,9). En las mujeres fue de 0,68 mg/l (DE 0,11, rango 0,5-0,9), y en los hombres fue de 0,71 (DE 0,11, rango 0,3-0,9).

### 1.8. Péptido natriurético

La media del NT-proBNP en los pacientes con enfermedad de Fabry fue de 1012,47 pg/ml (DE 3469,11 y rango 5,00-27161,00), siendo mayor en los hombres (media 1511,03 pg/ml, DE 4699,84, y rango 5,00-27161,00) que en las mujeres (media 454,55 pg/ml, DE 666,84, y rango 5,00-2382,00). En el caso de los controles, la media fue de 25,49 pg/ml (DE 26,70, rango 5,00-179,80), siendo similares las concentraciones en hombres (media 21,22 pg/ml, DE 16,13, rango 5,00-67,54), que en mujeres (media 30,26 pg/ml, DE 34,56, rango 5,00-179,80).

## 2. ANÁLISIS POR TABLAS DE CONTINGENCIA.

Se relacionaron las distintas variables cualitativas mediante tablas de contingencia.

### 2.1. Tablas de contingencia en función del género.

Se estudiaron todas las siguientes variables cualitativas en función del género (tablas 9-22):

- Tratamiento enzimático sustitutivo.
- Mutaciones presentes en los pacientes.
- Afectación cardiovascular.

- Disfunción diastólica.
- Afectación cutánea.
- Afectación digestiva.
- Afectación del SNP.
- Afectación del SNC.
- Afectación ocular.
- Afectación renal.
  - Diálisis.
  - Transplante renal.
- Duración de la enfermedad.
- Duración del TES.

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
TES	No	13	1	14
	Sí	29	46	75
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Disfunción diastólica	No	35	34	69
	Sí	5	10	15
Total		40	44	84

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Afectación digestiva	No	19	17	36
	Sí	23	30	53
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Afectación CV	No	25	10	35
	Sí	17	37	54
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Afectación cutánea	No	35	23	58
	Sí	7	24	31
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Afectación ocular	No	10	17	27
	Sí	12	14	26
Total		22	31	53

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Afectación renal	No	23	18	41
	Sí	19	29	48
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Diálisis	No	42	40	82
	Sí	0	7	7
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Transplante de riñón	No	42	41	83
	Sí	0	6	6
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Mutaciones más frecuentes	N215S	14	16	30
	I317T	4	0	4
	P205T	4	4	8
	R227X	4	6	10
	Otras	16	21	37
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Duración de la enfermedad	0-5 años	19	19	38
	6-10 años	6	6	12
	11-15 años	5	4	9
	16-20 años	5	4	9
	21-25 años	2	6	8
	26-30 años	1	1	2
	31-35 años	1	4	5
	36-40 años	2	1	3
	41-45 años	1	0	1
Total		42	45	87

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Duración del tratamiento	1-2 años	9	13	22
	3-4 años	13	13	26
	5-6 años	5	3	8
	7-8 años	0	11	11
	9-10 años	0	4	4
Total		27	44	71

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Afectación del SNP	No	23	24	47
	Sí	19	23	42
Total		42	47	89

Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Afectación del SNC	No	36	39	75
	Sí	6	8	14
Total		42	47	89

2.2. Tablas de contingencia en función de la afectación visceral y la duración de la enfermedad.

Al relacionar la afectación visceral con la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, las mujeres presentan afectación cardíaca, renal y del SNC de forma más tardía que los hombres, siendo estos los más afectados en el caso de la patología renal (ninguna mujer fue sometida a diálisis y/o trasplante renal). (Tablas 23-29).

		Afectación CV		Total
		No	Sí	
Duración de la enfermedad	0-5 años	19 54,3%	19 36,5%	38 43,7%
	6-10 años	3 8,6%	9 17,3%	12 13,8%
	11-15 años	3 8,6%	6 11,5%	9 10,3%
	16-20 años	1 2,9%	8 15,4%	9 10,3%
	21-25 años	6 17,1%	2 3,8%	8 9,2%
	26-30 años	0 ,0%	2 3,8%	2 2,3%
	31-35 años	1 2,9%	4 7,7%	5 5,7%
	36-40 años	1 2,9%	2 3,8%	3 3,4%
	41-45 años	1 2,9%	0 ,0%	1 1,1%
	Total	35 100,0%	52 100,0%	87 100,0%

		Afectación digestiva		Total
		No	Sí	
Duración de la enfermedad	0-5 años	19 52,8%	19 37,3%	38 43,7%
	6-10 años	5 13,9%	7 13,7%	12 13,8%
	11-15 años	3 8,3%	6 11,8%	9 10,3%
	16-20 años	5 13,9%	4 7,8%	9 10,3%
	21-25 años	4 11,1%	4 7,8%	8 9,2%
	26-30 años	0 ,0%	2 3,9%	2 2,3%
	31-35 años	0 ,0%	5 9,8%	5 5,7%
	36-40 años	0 ,0%	3 5,9%	3 3,4%
	41-45 años	0 ,0%	1 2,0%	1 1,1%
	Total		36 100,0%	51 100,0%

---

		Afectación del SNC		Total
		No	Sí	
Duración de la enfermedad	0-5 años	36 48,6%	2 15,4%	38 43,7%
	6-10 años	10 13,5%	2 15,4%	12 13,8%
	11-15 años	7 9,5%	2 15,4%	9 10,3%
	16-20 años	6 8,1%	3 23,1%	9 10,3%
	21-25 años	5 6,8%	3 23,1%	8 9,2%
	26-30 años	2 2,7%	0 ,0%	2 2,3%
	31-35 años	4 5,4%	1 7,7%	5 5,7%
	36-40 años	3 4,1%	0 ,0%	3 3,4%
	41-45 años	1 1,4%	0 ,0%	1 1,1%
	Total		74 100,0%	13 100,0%

---



		Afectación del SNP		Total
		No	Sí	
Duración de la enfermedad	0-5 años	27 58,7%	11 26,8%	38 43,7%
	6-10 años	6 13,0%	6 14,6%	12 13,8%
	11-15 años	3 6,5%	6 14,6%	9 10,3%
	16-20 años	4 8,7%	5 12,2%	9 10,3%
	21-25 años	4 8,7%	4 9,8%	8 9,2%
	26-30 años	0 ,0%	2 4,9%	2 2,3%
	31-35 años	2 4,3%	3 7,3%	5 5,7%
	36-40 años	0 ,0%	3 7,3%	3 3,4%
	41-45 años	0 ,0%	1 2,4%	1 1,1%
	Total		46 100,0%	41 100,0%

---

		Afectación renal		Total
		No	Sí	
Duración de la enfermedad	0-5 años	25 62,5%	13 27,7%	38 43,7%
	6-10 años	6 15,0%	6 12,8%	12 13,8%
	11-15 años	5 12,5%	4 8,5%	9 10,3%
	16-20 años	0 ,0%	9 19,1%	9 10,3%
	21-25 años	1 2,5%	7 14,9%	8 9,2%
	26-30 años	0 ,0%	2 4,3%	2 2,3%
	31-35 años	2 5,0%	3 6,4%	5 5,7%
	36-40 años	1 2,5%	2 4,3%	3 3,4%
	41-45 años	0 ,0%	1 2,1%	1 1,1%
	Total		40 100,0%	47 100,0%

---

		Afectación ocular		Total
		No	Sí	
Duración de la enfermedad	0-5 años	11 42,3%	7 26,9%	18 34,6%
	6-10 años	2 7,7%	2 7,7%	4 7,7%
	11-15 años	3 11,5%	3 11,5%	6 11,5%
	16-20 años	3 11,5%	5 19,2%	8 15,4%
	21-25 años	4 15,4%	4 15,4%	8 15,4%
	31-35 años	2 7,7%	2 7,7%	4 7,7%
	36-40 años	0 ,0%	3 11,5%	3 5,8%
	41-45 años	1 3,8%	0 ,0%	1 1,9%
	Total	26 100,0%	26 100,0%	52 100,0%

---

		Afectación cutánea		Total
		No	Sí	
Duración de la enfermedad	0-5 años	29 50,9%	9 30,0%	38 43,7%
	6-10 años	9 15,8%	3 10,0%	12 13,8%
	11-15 años	6 10,5%	3 10,0%	9 10,3%
	16-20 años	4 7,0%	5 16,7%	9 10,3%
	21-25 años	5 8,8%	3 10,0%	8 9,2%
	26-30 años	1 1,8%	1 3,3%	2 2,3%
	31-35 años	1 1,8%	4 13,3%	5 5,7%
	36-40 años	1 1,8%	2 6,7%	3 3,4%
	41-45 años	1 1,8%	0 ,0%	1 1,1%
	Total	57 100,0%	30 100,0%	87 100,0%

---

### 2.3. Tablas de contingencia en función del tratamiento enzimático sustitutivo.

Posteriormente se investigó la asociación entre el tratamiento enzimático sustitutivo y las siguientes variables (tablas 30-39):

- Afectación digestiva.
- Afectación cardiovascular.
- Disfunción diastólica.
- Afectación del SNP.
- Afectación del SNC.
- Afectación cutánea.
- Afectación ocular.
- Afectación renal.
- Diálisis.
- Transplante renal.

Recuento

		TES		Total
		No	Sí	
Afectación digestiva	No	10	26	36
	Sí	4	49	53
Total		14	75	89

Recuento

		TES		Total
		No	Sí	
Afectación CV	No	12	23	35
	Sí	2	52	54
Total		14	75	89

Recuento

		TES		Total
		No	Sí	
Afectación del SNP	No	11	36	47
	Sí	3	39	42
Total		14	75	89

Recuento

		Tratamiento sí o no		Total
		No	Sí	
Afectación del SNC	No	13	62	75
	Sí	1	13	14
Total		14	75	89

Recuento

		Tratamiento sí o no		Total
		No	Sí	
Afectación cutánea	No	13	45	58
	Sí	1	30	31
Total		14	75	89

Recuento

		TES		Total
		No	Sí	
Afectación ocular	No	4	23	27
	Sí	2	24	26
Total		6	47	53

Recuento

		TES		Total
		No	Sí	
Afectación renal	No	13	28	41
	Sí	1	47	48
Total		14	75	89

Recuento

		TES		Total
		No	Sí	
Diálisis	No	14	68	82
	Sí	0	6	6
Total		14	75	89

Recuento

		TES		Total
		No	Sí	
Transplante de riñón	No	14	69	83
	Sí	0	6	6
Total		14	75	89

Recuento

		TES		Total
		No	Sí	
Disfunción diastólica	No	14	55	69
	Sí	0	15	15
Total		14	70	84

#### 2.4. Tablas de contingencia en función de las mutaciones presentes.

Se estudió la relación entre la afectación visceral y las mutaciones de la  $\alpha$ -galactosidasa A presentes en los pacientes (tablas 40-49).

No ha habido una clara relación entre una mutación determinada y la afectación visceral.

En el caso de los pacientes que tenían la mutación R227X, el 20% no tenían afectación cardiovascular, y el 80% sí.

En el caso de los pacientes que tenían las mutaciones R112C, G361R, y A143T, todos presentaban afectación renal.

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Disfunción diastólica	No	22	2	8	7	30	69
	Sí	6	2	0	2	5	15
Total		28	4	8	9	35	84

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Afectación digestiva	No	19	2	1	1	13	36
	Sí	11	2	7	9	24	53
Total		30	4	8	10	37	89

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Afectación del SNC	No	27	2	6	10	30	75
	Sí	3	2	2	0	7	14
Total		30	4	8	10	37	89

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Afectación cutánea	No	26	2	6	6	18	58
	Sí	4	2	2	4	19	31
Total		30	4	8	10	37	89

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Afectación ocular	No	10	0	4	1	12	27
	Sí	4	2	3	5	12	26
Total		14	2	7	6	24	53

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Afectación renal	No	18	2	6	5	10	41
	Sí	12	2	2	5	27	48
Total		30	4	8	10	37	89

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Afectación CV	No	13	1	4	2	15	35
	Sí	17	3	4	8	22	54
Total		30	4	8	10	37	89

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Afectación del SNP	No	23	0	4	4	16	47
	Sí	7	4	4	6	21	42
Total		30	4	8	10	37	89

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Diálisis	No	29	4	8	10	31	82
	Sí	1	0	0	0	6	7
Total		30	4	8	10	37	89

Recuento

		Mutaciones más frecuentes					Total
		N215S	I317T	P205T	R227X	Otras	
Transplante de riñón	No	29	4	8	10	32	83
	Sí	1	0	0	0	5	6
Total		30	4	8	10	37	89



### 3. TESTS DE CORRELACIÓN.

En primer lugar se realizó la prueba de Kolgomorov-Smirnov, y se constató que seguían una distribución normal las variables FGR según la fórmula de Cockcroft-Gault y según la fórmula MDRD, no siguiendo el resto de las variables estudiadas la distribución normal. En función de la normalidad o no de las variables, se aplicaron los tests de correlación  $r$  de Pearson y rho de Spearman, respectivamente.

#### 3.1. Cistatina C y afectación visceral.

Al estudiar la correlación entre las concentraciones de cistatina C, y la afectación visceral, se observó una correlación positiva con la afectación cardiovascular (coeficiente de correlación 0,377, nivel de significación  $\alpha$  0,01) y renal (coeficiente de correlación 0,552,  $\alpha$  0,01).

Se observó una débil correlación positiva con la afectación del SNC (coeficiente de correlación 0,186,  $\alpha$  0,05), ocular (coeficiente de correlación 0,230,  $\alpha$  0,05), y cutánea (coeficiente de correlación 0,242,  $\alpha$  0,05). No existía correlación entre las concentraciones de cistatina C y la afectación del SNP (coeficiente de correlación  $-0,020$ ) y la afectación digestiva (coeficiente de correlación 0,088). Además de existir una correlación positiva y significativa con la afectación renal, también existía con la necesidad de diálisis por parte del paciente (coeficiente de correlación 0,475,  $\alpha$  0,01) y la realización de transplante renal (coeficiencia de correlación 0,432,  $\alpha$  0,01).

Se objetivó una correlación negativa y significativa entre la concentración de cistatina C, y la de  $\alpha$ -galactosidasa A plasmática ( $-0,363$ ,  $\alpha$  0,01) y  $\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria ( $-0,389$ ,  $\alpha$  0,01).

Se ha observado una correlación positiva y significativa entre la cistatina C y el NT-proBNP (coeficiente de correlación 0,488,  $\alpha$  0,01).

Se observó una fuerte correlación positiva entre la concentración de cistatina C y las cifras de urea (coeficiente 0,504,  $\alpha$  0,01) y creatinina (coeficiente 0,753,  $\alpha$  0,01), así como una fuerte correlación negativa con las cifras de FGR calculado mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault (-0,543,  $\alpha$  0,01) y MDRD (- 0,678,  $\alpha$  0,01).

En cuanto a los parámetros valorados mediante el ecocardiograma, la cistatina C tenía una débil correlación positiva con la disfunción diastólica (coeficiente 0,245,  $\alpha$  0,05). No se ha encontrado correlación entre las concentraciones de la cistatina C y la FEVI (coeficiente - 0,120) y la pared del ventrículo izquierdo (0,173).

Al estudiar el grado de correlación de la cistatina C con la edad de los pacientes, existía una correlación significativa entre ambas variables (coeficiente 0,451,  $\alpha$  0,01) y también con la duración del tratamiento (coeficiente de Spearman 0,290,  $\alpha$  0,05), y la duración de la enfermedad (coeficiente de correlación 0,331,  $\alpha$  0,01).

### 3.2. NT-proBNP y afectación visceral.

A continuación se investigó la correlación existente entre la concentración de NT-proBNP y distintas variables.

En cuanto a la afectación visceral, se encontró correlación significativa con la afectación cardiovascular (coeficiente 0,407,  $\alpha$  0,01), la afectación ocular (coeficiente 0,296,  $\alpha$  0,05), y la afectación renal (coeficiente 0,375,  $\alpha$  0,01). No

existía correlación entre la concentración de NT-proBNP y la afectación digestiva, cutánea, o del SNP o SNC.

También existía una correlación positiva y significativa con la necesidad de diálisis en los pacientes (coeficiente 0,315,  $\alpha$  0,01) o el transplante renal (coeficiente 0,260,  $\alpha$  0,01).

No existía correlación entre la concentración de NT-proBNP y las de las  $\alpha$ -galactosidasas A plasmática y leucocitaria.

Se constató una correlación positiva y significativa con las cifras de urea (coeficiente 0,403,  $\alpha$  0,01) y las de creatinina (coeficiente 0,347,  $\alpha$  0,01).

Existía también una fuerte correlación negativa y significativa entre la concentración de NT-proBNP y las del FGR según las fórmulas de Cockcroft-Gault (coeficiente -0,588,  $\alpha$  0,01) y MDRD (coeficiente -0,557,  $\alpha$  0,01).

Investigando la correlación entre la concentración de NT-proBNP y los parámetros del ecocardiograma, se observó una correlación positiva y significativa con la disfunción diastólica (coeficiente 0,362,  $\alpha$  0,01), pero no con la FEVI ni el espesor del tabique del VI.

No existía una correlación significativa con la duración de la enfermedad, pero sí con la edad de los pacientes (0,568,  $\alpha$  0,01) y con la duración del tratamiento (coeficiente de correlación 0,293,  $\alpha$  0,05).

Al estudiar cistatina C y NT-proBNP en los controles, se observó que no existía correlación significativa con la edad en ambos casos.

A continuación se muestran en la siguiente tabla (**tabla 50**) los coeficientes de correlación  $r$  de Pearson y  $\rho$  de Spearman.

	<b>Cistatina C</b>	<b>NT-proBNP</b>
<b>Afectación digestiva</b>	0,088	0,078
<b>Afectación cutánea</b>	<b>0,242</b>	0,104
<b>Afectación ocular</b>	<b>0,230</b>	<b>0,296</b>
<b>Afectación CV</b>	<b>0,377</b>	<b>0,407</b>
<b>Afectación SNP</b>	-0,020	-0,093
<b>Afectación SNC</b>	<b>0,186</b>	-0,008
<b>Afectación renal</b>	<b>0,552</b>	<b>0,375</b>
<b>Diálisis</b>	<b>0,475</b>	<b>0,315</b>
<b>Transplante renal</b>	<b>0,432</b>	<b>0,260</b>
<b>Disfunción diastólica</b>	<b>0,245</b>	<b>0,362</b>
<b>FEVI</b>	-0,120	0,025
<b>Espesor VI</b>	0,173	0,068
<b>Urea</b>	<b>0,504</b>	<b>0,403</b>
<b>Creatinina</b>	<b>0,753</b>	<b>0,347</b>
<b>FGR (Cockcroft-Gault)</b>	<b>-0,543</b>	<b>-0,588</b>
<b>FGR (MDRD)</b>	<b>-0,678</b>	<b>-0,557</b>
<b>α-galactosidasa A plasmática</b>	<b>-0,363</b>	-0,068
<b>α-galactosidasa A leucocitaria</b>	<b>-0,389</b>	-0,179
<b>Edad</b>	<b>0,451</b>	<b>0,568</b>
<b>Duración del tratamiento</b>	<b>0,290</b>	<b>0,293</b>
<b>Duración de la enfermedad</b>	<b>0,331</b>	0,031
<b>Cistatina C</b>	1	<b>0,488</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>0,488</b>	1

*Resumen coeficientes de correlación:*

- Cistatina C:
  - Correlación muy fuerte: creatinina sérica.
  - Correlación fuerte: afectación renal, urea, y FGR (Cockcroft-Gault y MDRD).
  - Correlación moderada: afectación cardiovascular, diálisis, trasplante renal,  $\alpha$ -galactosidasa A plasmática y leucocitaria, edad de los pacientes, duración de la enfermedad, y NT-proBNP.
  - Correlación débil: afectación del SNC, afectación cutánea, afectación ocular, duración del tratamiento, y disfunción diastólica.
  
- NT-proBNP:
  - Correlación fuerte: FGR (Cockcroft-Gault y MDRD), y edad de los pacientes.
  - Correlación moderada: afectación cardiovascular, disfunción diastólica, afectación renal, diálisis, urea, y creatinina.
  - Correlación débil: afectación ocular, trasplante renal, y duración del tratamiento.

#### 4. COMPARACIÓN DE MEDIAS.

Se realizó una comparación de medias, usando uno u otro test en función de la normalidad o no de las variables (tablas 51-56). En el caso de variables que seguían una distribución normal se utilizó la t de Student, y en caso contrario la prueba U de Mann-whitney.

No existían diferencias significativas entre las medias de la concentración de urea en relación con el género, ni con la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo. Sí se constataron medias distintas en cuanto a la existencia o no de afectación renal y cardiovascular ( $p < 0,05$ ), realización de diálisis ( $p < 0,01$ ), y trasplante de riñón ( $p < 0,001$ ).

Al estudiar la concentración de creatinina existían diferencias entre las medias en función del género, afectación renal, afectación cardiovascular ( $p < 0,01$ ), diálisis ( $p < 0,01$ ), trasplante renal ( $p < 0,01$ ), y tratamiento enzimático sustitutivo ( $p < 0,01$ ). No existían diferencias significativas del FGR (calculado mediante ambas fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD), en función del género y el tratamiento enzimático sustitutivo, pero sí según la existencia de afectación renal ( $p = 0,01$ ), de afectación cardiovascular ( $p < 0,05$ ), diálisis ( $p < 0,01$ ), y trasplante renal ( $p < 0,01$ ).

Al estudiar los marcadores biológicos cistatina C y NT-proBNP, se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la cistatina C en relación con todas las variables con las que se relacionó: género, existencia o no de afectación renal, afectación cardiovascular ( $p < 0,01$ ), necesidad o no de tratamiento enzimático sustitutivo ( $p < 0,01$ ), diálisis ( $p < 0,001$ ), y trasplante renal ( $p < 0,001$ ). Resultados similares se observaron con el NT-proBNP: hubo diferencias significativas en relación a la afectación renal, afectación cardiovascular ( $p < 0,01$ ), tratamiento enzimático sustitutivo ( $p < 0,05$ ), diálisis ( $p < 0,05$ ), y trasplante renal ( $p < 0,05$ ).

	Media en Hombres	Media en Mujeres	Valor de p
Género - Urea	9,12	5,71	0,318
Género - Creatinina	1,44	0,73	<0,001
Género - Cistatina C	1,15	0,74	<0,001
Género - NT-proBNP	1511,03	454,55	0,745
Género - FGR (Cockcroft-Gault)	100,31	104,03	0,648
Género - FGR (MDRD)	84,56	96,43	0,214

	TES	No TES	Valor de p
TES - Urea	7,91	5,12	0,082
TES - Creatinina	1,18	0,72	0,003
TES - Cistatina C	1,00	0,70	0,003
TES - NT-proBNP	1179,22	119,18	0,024
TES - FGR (Cockcroft-Gault)	99,83	114,79	0,172
TES - FGR (MDRD)	88,27	100,88	0,121

	Afectación renal	No afectación renal	Valor de p
Afectación renal -Urea	9,15	5,32	0,003
Afectación renal - Creatinina	1,21	0,99	0,002
Afectación renal - Cistatina C	1,16	0,72	< 0,001
Afectación renal - NT-proBNP	1716,35	187,79	< 0,001
Afectación renal - FGR (Cockcroft-Gault)	92,63	113,67	0,01
Afectación renal - FGR (MDRD)	80,64	101,87	0,004

	Afectación CV	No afectación CV	Valor de p
Afectación CV - Urea	7,78	6,99	0,043
Afectación CV - Creatinina	1,30	0,82	0,001
Afectación CV - Cistatina C	1,07	0,77	< 0,001
Afectación CV - NT-proBNP	1527,12	218,44	< 0,001
Afectación CV - FGR (Cockcroft-Gault)	95,22	112,23	0,033
Afectación CV - FGR (MDRD)	84,04	99,24	0,015

	Diálisis	No diálisis	Valor de p
Diálisis - Urea	26,67	5,97	0,004
Diálisis - Creatinina	2,85	0,97	0,001
Diálisis - Cistatina C	3,00	0,80	< 0,001
Diálisis - NT-proBNP	8472,67	452,56	0,01
Diálisis - FGR (Cockcroft-Gault)	56,41	106,07	0,003
Diálisis - FGR (MDRD)	46,08	94,03	0,001

	Transplante renal	No transplante renal	Valor de p
Transplante renal - Urea	27,55	5,95	< 0,001
Transplante renal - Creatinina	1,65	1,07	0,001
Transplante renal- Cistatina C	2,20	0,86	< 0,001
Transplante renal - NT-proBNP	4306,50	774,35	0,015
Transplante renal - FGR (Cockcroft-Gault)	63,92	104,89	0,004
Transplante renal - FGR (MDRD)	52,42	92,95	0,001

## 5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE.

Posteriormente realizamos el análisis de regresión múltiple, con las pruebas ANOVA y Kruskal-Wallis, en función de la distribución normal o no de las variables, respectivamente, para la comparación de variables cuantitativas con cualitativas con más de 2 categorías.

Las medias de la concentración de urea en relación con la edad por cuartiles fueron distintas ( $p < 0,01$ ), aunque iguales en función de la duración de la enfermedad y del tratamiento.

Al estudiar la concentración de creatinina, no existían diferencias entre las medias en función de la edad de los pacientes, la duración de la enfermedad ni la duración del tratamiento.



Sí existían diferencias significativas del FGR (calculado mediante ambas fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD), en función de la edad de los pacientes ( $p < 0,001$ ), pero no en función de la duración de la enfermedad ni la duración del tratamiento.

Al estudiar los marcadores biológicos cistatina C y NT-proBNP, se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la cistatina C en relación con la edad de los pacientes ( $p = 0,001$ ) y duración de la enfermedad ( $p < 0,01$ ), pero no en función de la duración del tratamiento.

Con el NT-proBNP, las medias fueron distintas según la edad de los pacientes ( $p < 0,001$ ), y la duración del tratamiento ( $p < 0,05$ ), pero no en función de la duración de la enfermedad.

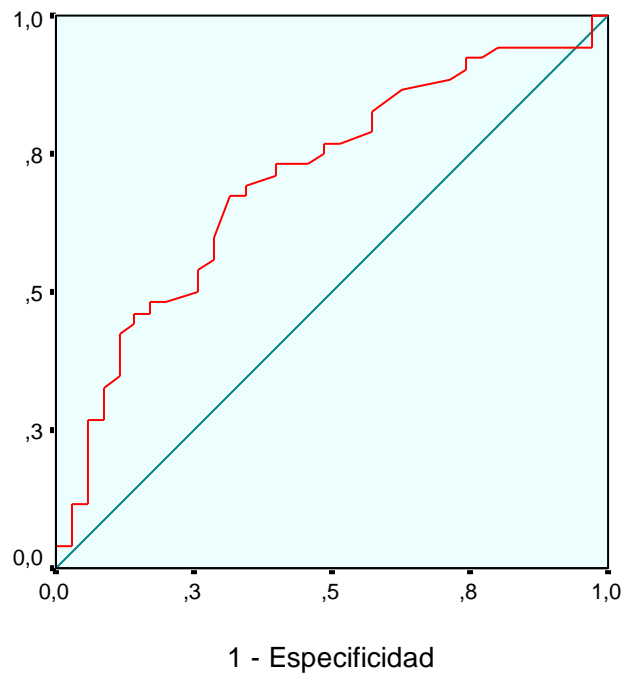
En el caso de los controles se realizaron las mismas pruebas para comparar las variables cistatina C y NT-proBNP, con el género y la edad por cuartiles. En ambos casos (género y edad por cuartiles), no había diferencias en las medias de ambos marcadores biológicos.

## 6. CURVAS ROC Y ÁREAS BAJO LA CURVA.

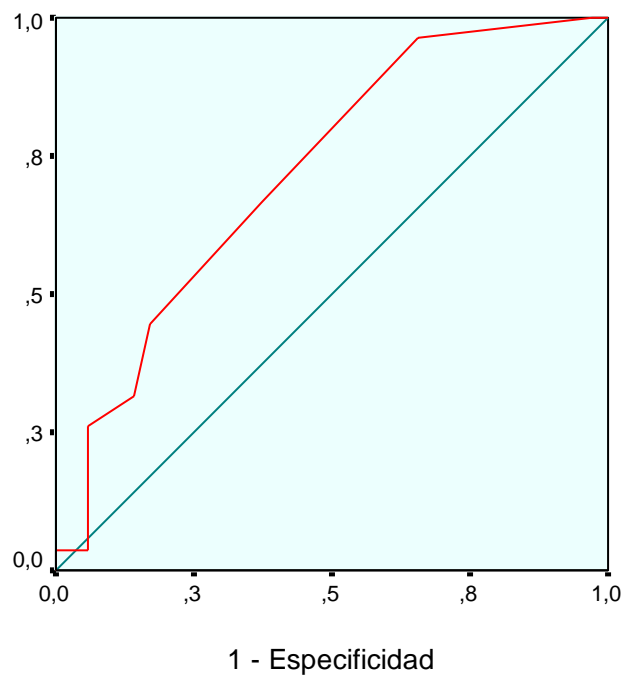
Para evaluar la capacidad diagnóstica de las variables cuantitativas objeto de nuestro estudio, creatinina, cistatina C y NT-proBNP, en relación con la afectación renal o cardíaca, se realizaron sendas curvas ROC, hallando el área bajo la curva.

En el caso de la afectación cardiovascular, el área bajo la curva fue para la creatinina de 0,704 (IC al 95% de 0,571-0,799), para la cistatina de 0,724 (IC 0,613-0,835), y para el NT-proBNP 0,740 (IC 0,637-0,844).

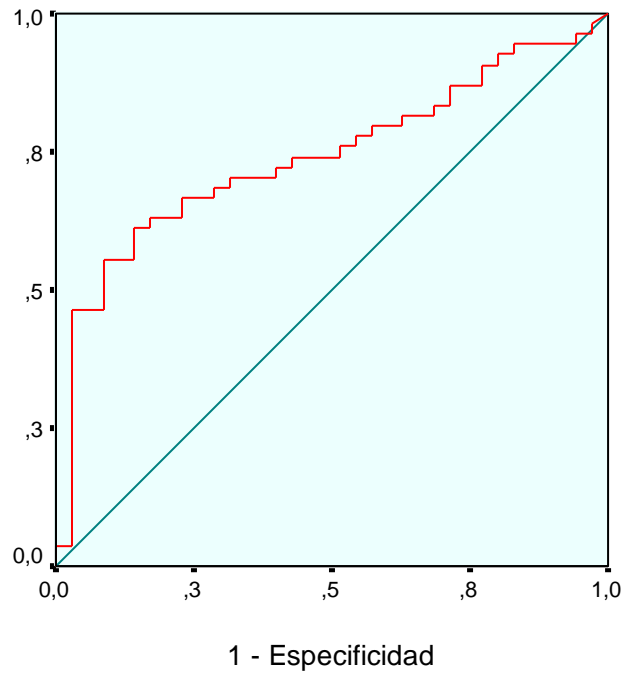
### Creatinina y afectación cardiovascular



### Cistatina C y afectación cardiovascular

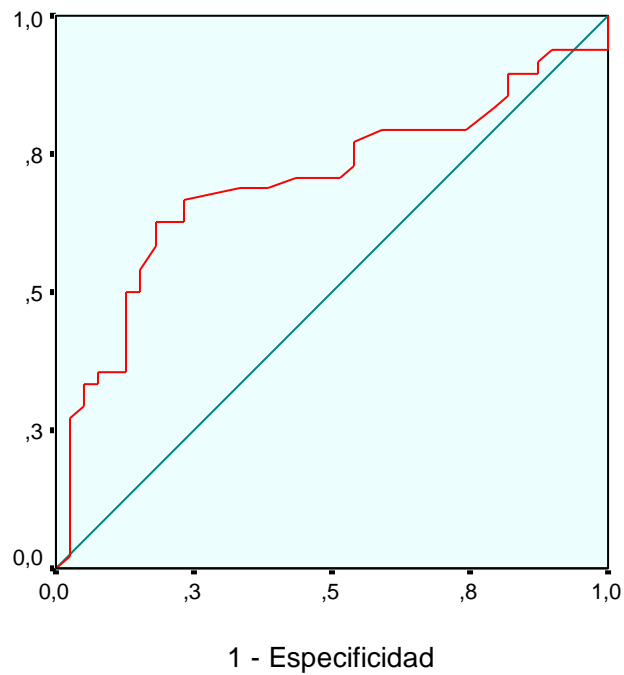


### NT-proBNP y afectación cardiovascular

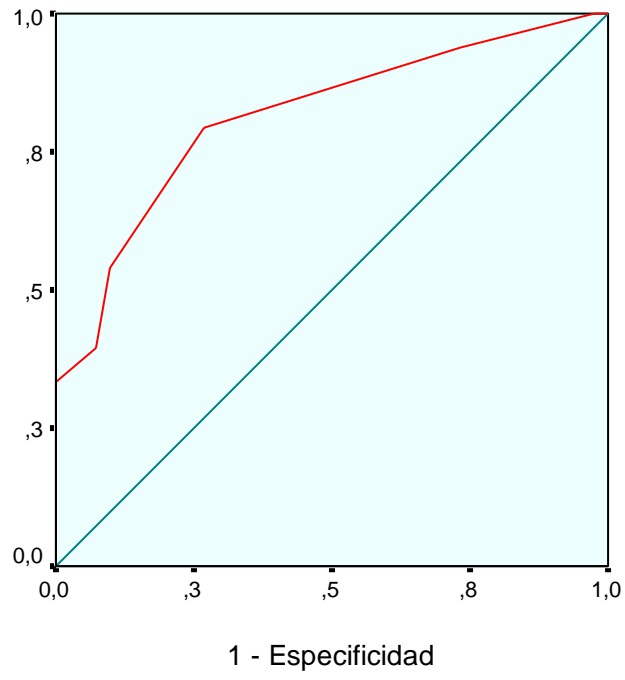


En el caso de la afectación renal el área bajo la curva fue para la creatinina de 0,698 (IC 0,585-0,811), para la cistatina de 0,813 (IC 0,725-0,902), y para el NT-proBNP 0,717 (IC 0,611-0,823).

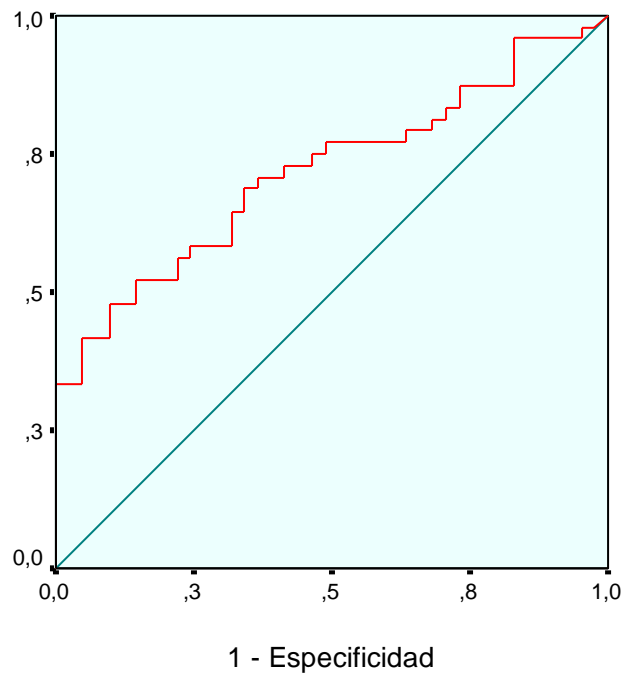
### Creatinina y afectación renal



Cistatina C y afectación renal



NT-proBNP y afectación renal



	ÁREA BAJO LA CURVA	IC AL 95%
<b>Creatinina</b>	0,704	0,571-0,799
<b>Cistatina C</b>	0,724	0,613-0,835
<b>NT-proBNP</b>	0,74	0,637-0,844

**Tabla 57.** Afectación cardiovascular: área bajo la curva e intervalo de confianza al 95%.

	ÁREA BAJO LA CURVA	IC AL 95%
<b>Creatinina</b>	0,698	0,585-0,811
<b>NT-proBNP</b>	0,717	0,611-0,823
<b>Cistatina C</b>	0,813	0,725-0,902

**Tabla 58.** Afectación renal: área bajo la curva e intervalo de confianza al 95%.

## 7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS MÁS SIGNIFICATIVOS

### 7.1. Estudio descriptivo de la muestra.

Se muestra la frecuencia en forma de porcentaje de la afectación orgánica, y las medias de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa plasmática y leucocitaria. En función del género, y el total.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
ACTIVIDAD $\alpha$ -GALACTOSIDASA PLASMÁTICA (nmol/h-ml)	2,03	0,75	3,51
ACTIVIDAD $\alpha$ -GALACTOSIDASA LEUCOCITARIA (nmol/h-mg prot)	19,36	2,47	30,01
AFECTACIÓN CV	60,70%	78,70%	40,50%
AFECTACIÓN DIGESTIVA	59,60%	63,80%	54,70%
AFECTACIÓN RENAL	53,90%	61,70%	45,20%
AFECTACIÓN SNP	47,20%	48,90%	45,20%
AFECTACIÓN CUTÁNEA	34,80%	51,10%	16,70%
AFECTACIÓN OCULAR	29,20%	45,20%	54,60%
AFECTACIÓN SNC	15,70%	17%	14,30%

Tabla 59. Estudio descriptivo.

### 7.2. Coeficientes de correlación.

- Cistatina C:
  - Correlación muy fuerte: creatinina sérica.
  - Correlación fuerte: afectación renal, urea, y FGR (Cockcroft-Gault y MDRD).

- Correlación moderada: afectación cardiovascular, diálisis, trasplante renal,  $\alpha$ -galactosidasa A plasmática y leucocitaria, y duración de la enfermedad.
  - Correlación débil: duración del tratamiento.
- NT-proBNP:
- Correlación fuerte: FGR (Cockcroft-Gault y MDRD).
  - Correlación moderada: afectación cardiovascular, afectación renal, diálisis, urea, y creatinina.
  - Correlación débil: trasplante renal, y duración del tratamiento.

	Cistatina C	NT-proBNP
Afectación CV	0,377	0,407
Afectación renal	0,552	0,375
Diálisis	0,475	0,315
Trasplante renal	0,432	0,260
Disfunción diastólica	0,245	0,362
Urea	0,504	0,403
Creatinina	0,753	0,347
FGR (Cockcroft-Gault)	-0,543	-0,588
FGR (MDRD)	-0,678	-0,571
$\alpha$ -galactosidasa A plasmática	-0,363	-0,068
$\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria	-0,389	-0,179
Duración del tratamiento	0,290	0,293
Duración de la enfermedad	0,331	0,031

**Tabla 60.** Coeficientes de correlación

### 7.3. Comparación de medias.

Existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en relación con:

- Administración de tratamiento enzimático sustitutivo.
- Afectación renal.
- Afectación cardiovascular.
- Diálisis.
- Transplante renal.

	Cistatina C (Valor de p)	NT-proBNP (Valor de p)
TES	0,003	0,024
AFECTACIÓN RENAL	<0,001	<0,001
AFECTACIÓN CV	<0,001	<0,001
DIÁLISIS	<0,001	0,01
TRANSPLANTE RENAL	<0,001	0,015

**Tabla 61.** Comparación de medias.

### 7.4. Áreas bajo la curva e intervalos de confianza al 95%.

Se muestran las tablas con el área bajo la curva y el intervalo de confianza al 95% para la creatinina, cistatina C y NT-proBNP en relación con las afectaciones renal y cardiovascular.



AFECCIÓN RENAL	ÁREA BAJO LA CURVA	IC AL 95%
CREATININA	0,698	0,585-0,811
CISTATINA C	0,717	0,611-0,823
NT-proBNP	0,813	0,725-0,902

**Tabla 62.** Área bajo la curva e IC de confianza al 95%, y afectación renal.

AFECCIÓN CV	ÁREA BAJO LA CURVA	IC AL 95%
CREATININA	0,704	0,571-0,799
CISTATINA C	0,724	0,613-0,835
NT-proBNP	0,740	0,637-0,844

**Tabla 63.** Área bajo la curva e IC de confianza al 95%, y afectación cardiovascular.



## **DISCUSIÓN**



En el presente estudio hemos realizado una “fotografía” de una población elegida al azar de pacientes afectados por la enfermedad de Fabry, de origen anglosajón, ya que las muestras proceden de los Estados Unidos de América y del Reino Unido. Esto limita nuestros resultados, ya que no sabemos si son superponibles a la población española, lo que obliga a ser cautos ante la extrapolación sin más de los mismos.

#### 1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS DE NUESTRA POBLACIÓN.

En primer lugar, interesa analizar las características de nuestra población de estudio. Entre nuestros pacientes, la prevalencia de enfermedad es muy similar por género, lo que viene a corroborar que las mujeres deberían ser definidas como heterocigotas (debido al fenómeno de lionización de inactivación al azar de un cromosoma X), y no como se venían denominando hasta ahora, portadoras, ya que fenotípicamente padecen afectación visceral en mayor o menor medida. Como la prevalencia por géneros, la edad de diagnóstico de la enfermedad concuerda también con los estudios consultados<sup>175,178-180</sup>. Esta edad de diagnóstico es algo mayor en mujeres. La mediana de edad refleja el retraso diagnóstico que existe en esta enfermedad.

Al estudiar la duración de la enfermedad, ésta es menor de 5 años en casi la mitad de los pacientes. Si observamos la edad de los pacientes en el momento del estudio, ésta es menor en hombres que en mujeres. En los hombres, dos tercios de los pacientes tienen menos de 50 años, mientras la mitad de las mujeres tienen 50 años o más. En nuestra muestra no disponemos de la edad a la que se establecieron los síntomas, por lo que no podemos saber el retraso

diagnóstico que ha habido en la enfermedad en los pacientes, ni tampoco si éste es mayor en las mujeres, o si el establecimiento de la enfermedad sintomática se da a una edad más avanzada en las mujeres. Parece lógico suponer que sí se produce esto último debido al porcentaje de pacientes de cada sexo que se han encontrado en cada intervalo de edad en el momento del estudio. Asimismo, en más de la mitad de las mujeres, el diagnóstico se realizó por encima de los 40 años, y sólo en un tercio de los hombres se realizó por encima de esta edad. Llama la atención que no existen grandes diferencias en cuanto al diagnóstico según el género por debajo de los 20 años, siendo muy similares los porcentajes en menores de 10 años, lo que contrasta con publicaciones previas<sup>172</sup>. Esto podría ser debido al porcentaje de casos diagnosticados por antecedentes familiares ya conocidos, que incidan más en la investigación de la enfermedad en la edad pediátrica. La mayor edad de diagnóstico en la edad adulta apoya el retraso diagnóstico en mujeres, probablemente debido a la mayor edad de establecimiento de los síntomas en este grupo.

Esto viene apoyado también por la afectación visceral que se ha encontrado en mujeres, en comparación con los hombres<sup>172</sup>. De los pacientes afectados, las manifestaciones cutáneas y gastrointestinales, son las únicas que presentan las mujeres en una mayor proporción que los hombres a edades más precoces (por debajo de los 30 años). Llama la atención asimismo, la importante afectación cutánea y del SNP que presentan los hombres, a cualquier edad, así como la distribución por edad de la afectación del SNC en los hombres, ya que mientras ninguna mujer ha presentado complicaciones cerebrovasculares por

debajo de los 40 años, en el 50% de los hombres ya se han producido estas complicaciones a la temprana edad de 30 años.

De forma global, contrasta la menor frecuencia de afectación cutánea en nuestra serie de pacientes, en comparación con descripciones de series anteriores<sup>172</sup>. La afectación del SNP es menor en frecuencia que en series anteriores (en nuestro estudio la padecen casi la mitad de los pacientes, siendo un hallazgo casi constante en otros artículos), aunque sí aparece el dolor a edades tempranas como se encuentra descrito en esta enfermedad<sup>172,174</sup>.

La afectación del SNC se produce a una edad similar a estudios previos, así como también en frecuencia<sup>172</sup>. Las afectaciones digestiva, ocular, cardiovascular, concuerdan con los estudios previos<sup>172,174</sup>.

Toda la afectación visceral que presentan las mujeres, y que antes se pensaba que no padecían, las hace candidatas al TES. La enfermedad de Fabry se considera un trastorno ligado al cromosoma X, pero las mujeres pueden padecer todos los signos y síntomas de este trastorno metabólico. La mayoría de las mujeres que son heterocigotas para la enfermedad, presentan afectación orgánica con las clásicas manifestaciones de la enfermedad de Fabry, contrariamente a lo que primeramente se supuso, ya que al considerarse una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X<sup>173</sup>, las mujeres deberían tener una afectación leve o incluso solamente ser portadoras, por lo que estos términos de enfermedad recesiva ligada al cromosoma X o portadoras deberían evitarse. Sí es cierto que aunque las manifestaciones que sufren los hombres se producen también en las mujeres con una frecuencia similar, aparecen a una edad más tardía, a lo que se suma el retraso diagnóstico desde el establecimiento de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad<sup>174</sup>. La

inactivación al azar del cromosoma X durante el período embrionario, produce una variedad amplia en la expresión de la enfermedad en las mujeres que padecen la enfermedad<sup>175</sup>.

Asimismo, se ha descrito una variante cardíaca, en que los pacientes no se encuentran afectados a edades tempranas, ni presentan el fenotipo “clásico” de la enfermedad, hallándose además una actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A mayor que en los pacientes con el fenotipo clásico de afectación. La frecuencia de esta variante no es bien conocida. Entre nuestros pacientes, se han encontrado 4 casos (4,49%) con una afectación visceral exclusivamente cardíaca. Pero salvo uno de los pacientes, los demás no superan los 35 años.

En estos pacientes con variante cardíaca, tampoco se ha encontrado una homogeneidad en cuanto a la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A, ya que en la mitad de los pacientes es de 0,3 nmol/h·ml, y en los otros dos pacientes, los valores de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A son los valores más altos dentro de su grupo en cuanto al género.

Se ha postulado una relación entre la afectación renal y la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A <1%, que en nuestra serie de pacientes no hemos podido constatar<sup>182</sup>.

Pero tampoco la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A orienta hacia un pronóstico de la enfermedad o la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo. La actividad de la enzima no se relaciona con la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad.



Se han descrito más de 400 mutaciones del gen que codifica la  $\alpha$ -galactosidasa A, y que suponen distintos niveles de actividad de la enzima, y siendo muchas de estas mutaciones particulares de cada familia en concreto con la enfermedad de Fabry. No existe una clara correlación genotipo-fenotipo según las series consultadas<sup>172,174,176</sup> y nosotros tampoco la hemos encontrado entre nuestros pacientes. Las mutaciones N215S y R227X, entre las veintiséis halladas, han sido las más frecuentemente encontradas en nuestro estudio, lo que coincide con la bibliografía consultada<sup>177</sup>.

## 2. UTILIDAD DE LA CISTATINA C Y NT-PROBNP EN LA ENFERMEDAD DE FABRY.

En cuanto a las variables cistatina C y NT-proBNP que conforman el núcleo de nuestro estudio, hemos podido observar que existe correlación entre la cistatina C y la afectación renal, así como con la tasa de filtrado glomerular, y la afectación cardiovascular. La misma relación se ha encontrado al analizar las curvas ROC, hallando un área bajo la curva mayor en el caso de la cistatina C que en el de la creatinina, en relación con la afectación renal y la afectación cardiovascular.

En nuestro estudio hemos valorado también la relación entre las afectaciones renal y cardíaca con el NT-proBNP. Existe correlación entre el péptido natriurético y la afectación cardiovascular, y en particular con la disfunción diastólica, y se puede observar una correlación significativa con la afectación renal. Todo esto independientemente de la edad de los pacientes. También

existe una mayor área bajo la curva (curva ROC) en el caso del NT-proBNP en relación a la afectación cardiovascular, en comparación con la creatinina.

Las curvas ROC constituyen elementos útiles para valorar las pruebas diagnósticas de que se disponga en una enfermedad, y en concreto para poder comparar dos pruebas diagnósticas, mediante la relación entre la sensibilidad y la especificidad. Estas curvas nos ayudan a determinar la probabilidad que tiene una prueba diagnóstica determinada de catalogar a un paciente elegido al azar de entre la muestra, como sano o enfermo. El área bajo la curva evalúa el rendimiento global de una prueba considerando los valores entre 1 (prueba perfecta) y 0,5 (prueba inútil), constituyendo una medida de la exactitud de la prueba diagnóstica. La capacidad de discriminación de la prueba diagnóstica puede evaluarse estimando el intervalo de confianza del área bajo la curva. Si el intervalo no incluye el valor 0,5 la prueba es capaz de discernir entre enfermos y sanos<sup>194</sup>.

En nuestra muestra podemos observar que el área bajo la curva es mayor en el caso de la cistatina C y NT-proBNP en las afectaciones renal y cardiovascular, y que en el caso de la afectación cardiovascular, a pesar de ser unas áreas bajo la curva similares entre la creatinina (menor en ésta) y los dos marcadores objeto de nuestro estudio, las pendientes son distintas en las curvas ROC, indicando una mayor sensibilidad cuando se utiliza la determinación de cistatina C y NT-proBNP, alcanzando una exactitud alta en ambos marcadores al observar los intervalos de confianza, aproximándose a la neutralidad en la prueba bioquímica en el caso de la creatinina.

La capacidad global diagnóstica de la cistatina C en nuestro caso es del 81,3% para la afectación renal (hasta el 90,2% según el intervalo de confianza), y del 72,4% para la afectación cardiovascular. La capacidad global diagnóstica del NT-proBNP es del 71,7% para la afectación renal, y del 74% para la afectación cardiovascular. En el caso de la creatinina, ambos intervalos de confianza contienen el 0,5 lo que supondría considerar la determinación de creatinina como una prueba diagnóstica neutra.

A la vista de estos resultados, se plantean las posibles utilidades de estos dos marcadores biológicos en la enfermedad de Fabry.

El marcador biológico ha de ser una sustancia que pueda ser medida de forma objetiva en alguna muestra biológica (suero, plasma, líquido cefalo-raquídeo, etc) y cuya concentración refleje la gravedad o la presencia de la enfermedad. Este biomarcador debe permitirnos medir la progresión de la enfermedad o valorar el efecto que el tratamiento está ejerciendo sobre la misma. Debería ofrecer una ayuda para realizar un diagnóstico precoz, identificar el fármaco de elección, y valorar la respuesta al tratamiento así como la dosis idónea a emplear.

Esto es así, por ejemplo, en otra enfermedad lisosomal como es la enfermedad de Gaucher; en esta existen dos excelentes marcadores biológicos, como son la Quitotriosidasa y el CCL/PARC18, que son fácilmente detectables en plasma mediante un método muy barato y reproducible (Fluorimetría), y permiten al clínico conocer todos los aspectos anteriormente mencionados tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad como en cualquier momento de la evolución clínica de la misma<sup>189,190</sup>.

En la enfermedad de Fabry no disponemos de un marcador pronóstico para valorar la progresión de la enfermedad. Sería preciso encontrar un marcador que indicara el momento evolutivo en que se encuentra la misma y cuál es la conducta terapéutica a aplicar.

## 2.1. VALORACIÓN DE LA CISTATINA C

El diagnóstico de la enfermedad de Fabry se basa en la sospecha clínica, que ha de confirmarse bioquímicamente (descenso en la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A) y genéticamente (presencia de una mutación en el gen que codifica dicha enzima)<sup>1</sup>. Una vez realizado el diagnóstico, según las directrices publicadas<sup>174</sup>, se debe iniciar el tratamiento enzimático sustitutivo. Pero a pesar de su utilidad, quedan cuestiones por resolver, como por ejemplo, si este tratamiento sustitutivo es efectivo a todos los niveles, cuánto tiempo debe administrarse, si debe administrarse a todos los pacientes, y cómo se puede monitorizar la respuesta al mismo. Por todo esto, es necesario en la práctica clínica habitual valorar el grado de afectación de los órganos diana en la enfermedad de Fabry. Para ello sería de gran utilidad contar con un marcador biológico que nos orientara hacia la necesidad de iniciar el tratamiento o modificar la dosis si fuera necesario intensificarlo en caso de fracaso terapéutico que vendría dado por un empeoramiento en la afectación visceral, en el caso de nuestro estudio renal o cardíaca, aun de forma leve.

En el caso de la enfermedad de Fabry, se produce una afectación multisistémica, ya que se afectan todos los capilares del organismo por el depósito de la sustancia acumulada, la globotriaosilceramida, encontrándose en mayor medida en el riñón y el sistema cardiovascular<sup>1</sup>.

El parámetro que mejor refleja el grado de insuficiencia renal es el filtrado glomerular, pero existe controversia sobre el mejor método y más fiable para medirlo<sup>188</sup>. Los métodos de medida más fiables son demasiado costosos en tiempo y dinero para la práctica clínica diaria. La precisión de la estimación de este parámetro no es óptima, y en determinadas condiciones la correlación entre la creatinina sérica y el filtrado glomerular es más imprecisa<sup>188</sup>. La medición de la creatinina sérica permite estimar el FGR mediante varias ecuaciones, que resulta un método sencillo, pero que pueden sobreestimar la cifra del FGR, sobre todo en pacientes con una función renal normal o levemente deprimida<sup>181</sup>.

Esto hace que se busquen nuevos marcadores alternativos, que sean capaces de reflejar de forma más precisa y fiable el grado de función renal. Uno de los candidatos propuestos sería la cistatina C<sup>136</sup>.

Debido a nuestros resultados, obtenidos en 90 pacientes a los cuales se les aplica un grupo control pareado por edad y género, podemos especular que la cistatina C es una buena propuesta como marcador biológico para estimar el FGR. Se trata de una proteína que se filtra de forma libre en el glomérulo, se reabsorbe completamente y es catabolizada en su totalidad por las células del túbulo renal. Se produce de forma constante por el organismo, y no se ve influenciada por la edad, sexo, ni masa muscular. Muestra una buena correlación con el FGR, incluso en la edad pediátrica, en la que la creatinina no resulta fiable para estimar el FGR. Además, la cistatina C puede demostrar pequeñas variaciones en el FGR, para detectar una insuficiencia renal leve, que la creatinina sería incapaz de detectar. Se ha visto que la estimación de la

cistatina C mediante fórmulas, es superior a las estimaciones a partir de la creatinina<sup>136</sup>.

Se ha descrito una estrecha correlación entre la cistatina C y el FGR en otros estudios. En un estudio con una pequeña muestra de pacientes, se ha encontrado una correlación significativa entre los niveles de cistatina C y los cambios precoces en el FGR en pacientes con nefropatía por enfermedad de Fabry, aun con tratamiento enzimático sustitutivo<sup>183</sup>.

Por otro lado, al haber demostrado una excelente correlación con la afectación cardiovascular en esta enfermedad, la cistatina C también es de utilidad para predecir el riesgo vascular en estos pacientes, ya que finalmente la mayor parte de los signos y síntomas se deben a una disfunción vascular sistémica.

En resumen, la cistatina C es un útil marcador indirecto de la función renal, más sensible que la creatinina en la detección de insuficiencia renal leve. La cistatina C tiene una importante utilidad como marcador de daño renal y cardíaco precoz, teniendo en cuenta la naturaleza sistémica de la enfermedad de Fabry y la ausencia de marcadores biológicos precoces de daño renal, parece claro suponer que la determinación de cistatina C podría ser útil en el diagnóstico precoz del descenso del filtrado glomerular renal, que indicaría la necesidad de comenzar con el tratamiento sustitutivo o modificar la dosis administrada.

#### 2.1.1. Cistatina C y disfunción endotelial.

La cistatina C podría tener también utilidad como marcador precoz de la disfunción endotelial. La disfunción endotelial constituye un fenómeno complejo, que en la enfermedad de Fabry se podría decir que se trata de un

fenómeno de causa y efecto. La disfunción endotelial se produciría de forma primaria en todo el organismo como por ejemplo en el miocardio, con alteración de las arterias coronarias, o a nivel de los vasos de todo el organismo afectándose la regulación de la temperatura.

Pero además la disfunción endotelial es también un efecto, una consecuencia de la alteración de la función renal. En general, y no sólo en la enfermedad de Fabry, los pacientes con enfermedad renal tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>147-148</sup>. En el caso de la enfermedad renal, se produce un aumento de las sustancias inflamatorias, y otros efectos, como la hipertensión, son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En la enfermedad renal crónica, los mediadores inflamatorios están elevados y activado el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que contribuye a la producción de especies de oxígeno activado, que aceleran la aterosclerosis que se observa en pacientes con enfermedad renal crónica. Recientemente se ha reportado que los niveles elevados de cistatina C consituyen una pérdida del efecto protector de la adiponectina plasmática en la enfermedad renal<sup>195</sup>. Por tanto, los niveles elevados de cistatina C podrían significar un deterioro de la enfermedad renal, y a la vez consituir un marcador de riesgo de otras enfermedades cardiovasculares, como marcador de la disfunción endotelial, orientando al clínico sobre la afectación precoz cardiovascular y de otros órganos en los pacientes con enfermedad de Fabry.

#### 2.1.2. Cistatina C y remodelado cardíaco.

El remodelado cardíaco es un proceso muy complejo que interviene de forma importante en la progresión de las enfermedades cardiovasculares. En él

intervienen los fibroblastos, las proteínas de la matriz extracelular, la vascularización coronaria, y los miocitos cardíacos<sup>196</sup>. Todos estos componentes tienen la función fisiológica de mantener la integridad del tejido cardíaco, así como la función del corazón. El depósito de colágeno se controla y se modula por factores hormonales, factores de crecimiento, citocinas, proteínas reguladoras y/o factores hemodinámicos. Es necesario un balance adecuado entre la síntesis de la matriz extracelular y su degradación. La acumulación excesiva de colágeno conduce a la aparición de disfunción diastólica y sistólica ventricular, y posteriormente insuficiencia cardíaca. Por tanto, el remodelado inicialmente constituye una respuesta de adaptación, pero si no existe un equilibrio en esta formación de colágeno, conduce a una descompensación progresiva. El remodelado ventricular es un proceso muy complejo y de difícil comprensión, por todos los mecanismos de retroalimentación que intervienen en él. Por tanto se podría especular con la posibilidad de que la cistatina C sirva como marcador de disfunción diastólica en estos pacientes, antes de que se produzca una insuficiencia cardíaca. Además, este aumento se produciría de forma independiente a la alteración de la función renal. Harían falta pues más estudios para dilucidar esta cuestión, y ver si la cistatina C podría ser un marcador de alteración en el equilibrio de los factores que intervienen en este mecanismo tan complejo, como es el remodelado cardíaco, ya que se ha descrito que existen concentraciones elevadas de cistatina C en el caso de alteraciones estructurales y funcionales del miocardio, antes de que aparezca la clínica, incluso en presencia de insuficiencia renal, que se asocia con alteraciones del grosor de la pared ventricular, e hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo<sup>197,198</sup>. Por tanto, la



determinación de la cistatina C en pacientes con enfermedad de Fabry podría ser útil para determinar si se empiezan a producir alteraciones en el miocardio, que de otra manera sería preciso valorar mediante estudios de RM. De esta manera, se podría actuar de forma más precoz en el tratamiento, ya que la cistatina C sería un marcador de inicio de cambios estructurales poco objetivables con las pruebas diagnósticas habituales.

## 2.2. VALORACIÓN DEL NT-proBNP

En el caso de la afectación cardíaca, debido al depósito de los glicoesfingolípidos, se puede producir un aumento del grosor del tabique interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo<sup>43-48</sup>. El diagnóstico se realiza mediante la realización de un ecocardiograma o una RM<sup>46-47</sup>, que resultan costosos debido a la necesidad de contar con equipos caros, del tiempo requerido para la realización de la exploración, menor disponibilidad en los hospitales que otras técnicas, y el contar con personal cualificado y con experiencia para evaluar las imágenes obtenidas. Por lo que se haría necesario, así como en la alteración de la función renal, disponer de un marcador biológico que permitiera de una forma más sencilla conocer la evolución de la afectación cardíaca en los pacientes con enfermedad de Fabry. Los péptidos natriuréticos se secretan en el corazón ante estímulos de sobrecarga de presión y volumen, y se ha demostrado su valor diagnóstico y pronóstico en la insuficiencia cardíaca<sup>186</sup>. Existen distintos factores que pueden modificar los niveles circulantes del NT-proBNP, como la edad, el género, y enfermedades concomitantes, como la insuficiencia renal<sup>187</sup>, por sobrecarga de volumen, que puede estimular su secreción por estrés sobre la pared del

ventrículo izquierdo o a más largo plazo por desarrollo de una hipertrofia de ventrículo izquierdo<sup>185</sup>. Sería de suma importancia contar con un biomarcador que informara al clínico del empeoramiento, aunque fuera leve de la función cardíaca, ya que se ha comprobado una reducción en los depósitos de globotriaosilceramida del miocardio, con el tratamiento enzimático sustitutivo, así como una disminución de la masa del ventrículo izquierdo y una mejoría de la conducción intracardíaca<sup>134</sup>.

A la vista de los resultados hallados en nuestro estudio, donde se observa una correlación con la afectación cardiovascular y renal, la monitorización de este parámetro podría ser de gran ayuda como marcador de disfunción diastólica en la enfermedad de Fabry en la práctica clínica.

El NT-proBNP pues puede tener un valor diagnóstico de la disfunción ventricular, y determinaciones seriadas podrían ser útiles en el seguimiento de la función cardíaca, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento médico y la evolución clínica de los pacientes<sup>184</sup>.

### 3. CONSIDERACIONES FINALES Y LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO.

Dada la ausencia de un índice de gravedad pronóstico, así como la falta de marcadores biológicos para el control de la enfermedad parece clara la necesidad de encontrar en la enfermedad de Fabry una herramienta práctica que permita conocer desde un punto de vista bioquímico en qué momento de la evolución de la enfermedad nos encontramos y cómo podemos actuar.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la cistatina C como marcador biológico es superior y más sensible que la creatinina sérica en detectar

afectación visceral en los pacientes con enfermedad de Fabry, en concreto afectación renal y afectación cardiovascular, así como el NT-proBNP en detectar cambios precoces en la afectación cardíaca, en concreto disfunción diastólica. Por lo que se puede deducir que la creatinina no resulta un marcador sumamente útil para determinar la evolución de la afectación visceral en la enfermedad de Fabry.

Utilizando estos dos marcadores, sería posible detectar de forma más sencilla y fiable una peor evolución de la enfermedad a pesar del tratamiento enzimático sustitutivo. El TES disminuye el depósito de glicosfingolípidos y mejora las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry<sup>199</sup>. En el caso de mala evolución de la enfermedad renal, sería necesario incluso realizar una biopsia renal<sup>3</sup>.

En los pacientes con enfermedad de Fabry, cuando se alcanza un determinado grado de deterioro de la función renal, el tratamiento enzimático sustitutivo no logra evitar la progresión de dicho deterioro.

Junto con la enfermedad renal, en los pacientes con enfermedad de Fabry, los episodios cardíacos constituyen una causa de muerte prematura. La afectación cardíaca se puede producir de forma primaria por la enfermedad de Fabry, o como consecuencia de la enfermedad renal, que favorece la aparición de alteraciones cardiovasculares, ya sea por la misma enfermedad renal, o por la necesidad de diálisis. En muchos de los pacientes con enfermedad cardíaca, se produce una hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo<sup>200</sup>, y se han propuesto como desencadenante de la hipertrofia miocárdica otros fenómenos además del depósito de globotriaosilceramida, como factores neurohormonales o inflamatorios.

Cada vez existen más datos que indican que el TES es más beneficioso para la evolución clínica si se administra al comienzo de los síntomas de la enfermedad, antes de que se produzca un daño orgánico importante e irreversible en los tejidos, y así prever una disminución en la incidencia de complicaciones graves<sup>201</sup>.

Por tanto, para poder optimizar el tratamiento, y saber cuándo iniciar el tratamiento, en qué pacientes, cuál sería la dosis óptima a administrar, cómo se modificaría esta dosis en función de la evolución clínica, y cómo monitorizar la respuesta al tratamiento así como la evolución de la enfermedad, sería útil disponer de un marcador biológico, como la cistatina C, o de forma combinada entre los dos marcadores de nuestro estudio (cistatina C y NT-proBNP),

Las determinaciones de cistatina C y NT-proBNP son ligeramente más costosas en términos económicos que la de creatinina, por lo que estaría justificado su realización por la información que proporcionaría en cuanto a efectividad del tratamiento, momento de inicio del mismo, o dosis a administrar.

Por supuesto, debido a la procedencia de nuestras muestras y lo complicado del manejo y transporte, no hemos estudiado otros marcadores de disfunción renal precoz tal y como podría ser la microalbuminuria y esto debería ser objeto de otro estudio en el cual se comparara con la cistatina C. Otras proteínas genéricamente propuestas como marcadores del daño tubular o intersticial renal, como la Uromodulina, la  $\alpha$ 1-Microglobulina, el KIM-1 (Kidney Injury Molecule (molécula del daño renal)) han demostrado poca utilidad en la enfermedad de Fabry y son difíciles de determinar<sup>191</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio donde la LysoGb3 plasmática sí aporta ventajas respecto

al marcador clásico GL3 urinario pero se precisa confirmar su utilidad en sucesivas publicaciones<sup>192</sup>. En general, hasta la fecha, la utilización de las mencionadas moléculas como marcadores biológicos en esta entidad es difícil de recomendar por lo laborioso de realizar e interpretar, así como por el precio por lo que, aun considerando su aportación, quedarían relegadas a un segundo plano especialmente por la cistatina C.

Por otro lado, los datos obtenidos en nuestro estudio tienen una importante validez desde el punto de vista clínico y pronóstico y permiten especular acerca de su utilización junto con el índice de Mainz ya que aportaría a este un mayor dinamismo en cuanto a la evaluación de los pacientes<sup>193</sup>.

Desde un punto de vista crítico sería importante comprobar nuestros hallazgos en otras poblaciones, como por ejemplo la española, para poder extrapolar los resultados de nuestro estudio. Pero sobre todo hacer un seguimiento exhaustivo de diferentes grupos de pacientes con enfermedad de Fabry para finalmente demostrar o aclarar si existe correlación entre las actividades de los péptidos que hemos estudiado, sobre todo la cistatina C, y las modificaciones clínicas o fenotípicas en esta dolencia.

En nuestro estudio, ha sido posible demostrar nuestra hipótesis de trabajo, en relación a la utilidad de la cistatina C y el NT-proBNP como marcadores biológicos en la enfermedad de Fabry. Si bien es cierto que no se han realizado determinaciones seriadas de dichos marcadores, esta sería una posible vía de continuación de este estudio. Son necesarias posteriores determinaciones de cistatina C y NT-proBNP, para determinar su variación en pacientes que ya

siguen TES o han sido sometidos a transplante renal, para detectar pequeñas variaciones del FGR que la creatinina no es capaz.

## **CONCLUSIONES**





1. La cistatina C constituye un buen marcador pronóstico en la enfermedad de Fabry para determinar precozmente la existencia de afectación renal y/o cardíaca, lo que justifica el coste económico de su determinación.
2. La cistatina C es un marcador indirecto del deterioro de la función renal en la enfermedad de Fabry, siendo superior a la creatinina en la detección de daño renal leve o de pequeños descensos del filtrado glomerular renal.
3. El NT-proBNP se encuentra elevado en los pacientes con enfermedad de Fabry y afectación cardíaca, por lo que es un buen marcador para la detección de dicha afectación, y en concreto de disfunción diastólica.
4. La cistatina C podría constituir un buen marcador biológico en la enfermedad de Fabry en el futuro, tras la realización de más estudios en los que se realicen determinaciones seriadas de dicha molécula en los pacientes que siguen un tratamiento enzimático sustitutivo, y así poder realizar una intervención de forma más precoz en los casos de peor evolución.



## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alfa galactosidase A deficiency: Fabry's disease. En Scriver CR, Beauder AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic and molecular base of inheritance disease. 8 th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
2. Pintos Morell G, Esteban Oliva D, Rodríguez-Palmero Seuma A. Enfermedad de Fabry. En: Sanjurjo P, Balldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 663-672.
3. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med. 2006;8:539-48.
4. Anderson W. A case of angioquetaroma. Br J Dermatol. 1898;10:113-7.
5. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntonis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Arch Dermatol Syph. 1898;43:187-200.
6. Steiner L, Voerner H. Angiomatosis miliaris Eine ideiopathische Gefasserkrankung. Dtsch Arch Klin Med. 1909;96:105.
7. Günther H. Anhidrosis and Diabetes insipidus. Z Klin Med. 1913;78:53.
8. Weicksel J. Angiomatosis, bzw. Angiokeratosis universalis (eine sehr seltene Haut-und Gafasskrankheit). Dtsch Med Wochenschr. 1925.51:898-900.

9. Pompen AW, Ruiten M, Wyers HJ. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta Med Scand.* 1947;128:234-55.
10. Hornbostel H, Spier W, Koch H. Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry) with cardio-vaso-renal symptom complex as general disease. *Arztl Wochenschr.* 1951;6:49-55.
11. Hornbostel H. Angiokeratoma corporis diffusum universalis with cardiovasorenal symptoms as a new form of thesaurismosis. *Helv Med Acta.* 1952;19:388-96.
12. Hornbostel H, Scriba K. Excision of skin in diagnosis of Fabry's angiokeratoma with cardio-vasrenal syndrome as phosphatide storage disease. *Klin Wochenschr.* 1953;31:68-9.
13. Opitz JM, Stiles FC, Wise D, Race RR, Sanger R, Von Gemmingen GR, et al. The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage relations with the Xg locus. *Am J Hum Genet.* 1965;17:325-42.
14. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem.* 1963;238:3148-50.
15. Vance DE, Krivit W, Sweeley CC. Concentrations of glycosyl ceramides in plasma and red cells in Fabry's disease, a glycolipid lipidosis. *J Lipid Res.* 1969;10:188-92.
16. Desnick RJ, Dawson G, Desnick SJ, Sweeley CC, Krivit W. Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis. *N Engl J Med.* 1971;284:739-44.

17. Schibanoff JM, Kamoshita S, O'Brien JS. Tissue distribution of glycosphingolipids in a case of Fabry's disease. *J Lipid Res.* 1969;10:515-20.
18. Wherrett JR, Hakomori SI. Characterization of a blood group B glycolipid accumulating in the pancreas of a patient with Fabry's disease. *J Biol Chem.* 1973;248:3046-51.
19. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E. The metabolism of ceramide trihexosides. Purification and properties of an enzyme that cleaves the terminal galactose molecule of galactosylgalactosylglucosylceramide. *J Biol Chem.* 1967;242:1021-6.
20. Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science.* 1970;167:1268-9.
21. Kint JA. The enzyme defect in Fabry's disease. *Nature.* 1970;227:1173.
22. Dean KJ, Sung SS, Sweeley CC. The identification of  $\alpha$ -galactosidase B from human liver as an  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1977;77:1411-17.
23. Schram AW, Hamers MN, Tager JM. The identity of alpha-galactosidase B from human liver. *Biochim Biophys Acta.* 1977;482:138-44.
24. Schindler D, Bishop DF, Wolfe DE, Wang AM, Egge H, Lemieux RU, et al. Neuroaxonal dystrophy due to lysosomal  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase deficiency. *N Engl J Med.* 1989;320:1735-40.

25. Kanzaki T, Wang AM, Desnick RJ. Lysosomal alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency, the enzymatic defect in angiokeratoma corporis diffusum with glycopeptiduria. *J Clin Invest.* 1991;88:707-11.
26. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry disease: Enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes.  $\alpha$ -Galactosidase activities in plasma, serum, urine and leukocytes. *J Lab Clin Med.* 1973;81:157-71.
27. Johnson DL, Del Monte MA, Cotlier E, Desnick RJ. Fabry disease Diagnosis of hemizygotes and heterozygotes by  $\alpha$ -galactosidase A activity in tears. *Clin Chim Acta.* 1975;63:81-90.
28. Brady RO, Uhlenhof BW, Jacobson CB. Fabry's disease antenatal detection. *Science.* 1971;172:174-5.
29. Desnick R, Sweeley C. Prenatal detection of Fabry's disease. In Dorfman A, editor. *Antenatal Diagnosis.* 1st ed. Chicago: University of Chicago Press; 1971. p. 185-.
30. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci.* 1986;83:4859-63.
31. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human  $\alpha$ -galactosidase A gene. *Nucl Acids Res.* 1989;17:3301-2.
32. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281:249-54.



33. Urbain G, Peremans J, Philippart M. Fabry's disease without skin lesions. *Lancet*. 1967;1:1111.
34. Wallace RD, Cooper WJ. Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). *Am J Med*. 1965;39:656-61.
35. Clarke JT, Knaack J, Crawhall JC, Wolfe LS. Ceramide trihexosidosis (Fabry's disease) without skin lesions. *N Engl J Med*. 1971;284:233-35.
36. Ainsworth S, Smith R. A case study of Fabry's disease occurring in a Black kindred without peripheral neuropathy or skin lesions. *Lab Invest*. 1978;38:373-4.
37. Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol*. 1969;24:95-110.
38. Becker AE, Schoolt R, Balk AG, van der Heide RM. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1975;36:829-35.
39. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J*. 1977;93:699-705.
40. Efthimiou J, McLelland J, Betteridge DJ. Short PR intervals and tachyarrhythmias in Fabry's disease. *Postgrad Med J*. 1986;62:285-7.
41. Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol*. 1994;74:203-4.

42. Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, Hiramaru Y, Kin T. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with pulmonary regurgitation diagnosed on the basis of endomyocardial biopsy findings. *Jpn Circ J.* 1977;41:1023-36.
43. Rowe JW, Caralis DG. Accelerated atrioventricular conduction in Fabry's disease A case report. *Angiology.* 1978;29:562-8.
44. Suzuki M, Goto T, Kato R, Yamauchi K, Hayashi H. Combined atrioventricular block and sinus node dysfunction in Fabry's disease. *Am Heart J.* 1990;120:438-40.
45. Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, Desnick RJ, Moller JH. The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J.* 1980;100:807-12.
46. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:1157-61.
47. Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T, Suzuki Y, Suzuki T, Watanabe K, et al. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease. A high incidence of mitral valve prolapse in hemizygotes and heterozygotes. *Clin Genet.* 1986;29:276-83.
48. Cohen IS, Fluri-Lundeen J, Wharton TP. Two dimensional echocardiographic similarity of Fabry's disease to cardiac amyloidosis A function of ultrastructural analogy? *J Clin Ultrasound.* 1983;11:437-41.

49. Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, Nakatou H, Enyama H, Takeda F. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging in Fabry's disease. *Am Heart J.* 1989;117:472.
50. Colucci WS, Lorell BH, Schoen FJ, Warhol MJ, Grossman W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to Fabry's disease. *N Engl J Med.* 1982;307:926.
51. Fisher EA, Desnick RJ, Gordon RE, Eng CM, Griep R, Goldman ME. Fabry disease An unusual cause of severe coronary disease in a young man. *Ann Intern Med.* 1992;117:221-3.
52. Bethune J, Landrigan P, Chipman C. Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease in two brothers). *N Engl J Med.* 1961;264:1280-5.
53. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E, et al. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency)—Investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med.* 1990;75:491-507.
54. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996;40:8-17.
55. Rolfs A, Bottcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005;366:1794-6.
56. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology.* 1998;50:1746-9.

57. Nill M, Müller MJ, Beck M, Stoeter P, Fellgiebel A. Patophysiological aspects of brain structural disturbances in patients with Fabry disease: literature review. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2006;74:687-95.
58. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996;40:8-17.
59. Taglianini F, Pietrini V, Gemignani F. Anderson-Fabry's disease: neuropathological and neurochemical investigation. *Acta Neuropathol.* 1982;56:93-98.
60. DeGrabba T, Azhar S, Dignat-George F, Brown E, Boutiere B, Altarescu G, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol.* 2000;47:229-33.
61. Altarescu G, Moore DF, Schiffmann R. Effect of genetic modifiers on cerebral lesions in Fabry disease. *Neurology.* 2005;64:2148-50.
62. Fellgiebel A, Muller MJ, Mazanek M, Baron K, Beck M, Stoeter P. White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology.* 2005;65:600-2.
63. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:791-5.
64. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1249-54.
65. Callegaro D, Kaimen-Maciel DR. Fabry's disease as a differential diagnosis of MS. *Int MS J.* 2006;13:27-30.

66. Liston EH, Levine MD, Philippart M. Psychosis in Fabry disease and treatment with phenoxybenzamine. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;29:402-3.
67. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1997;8:252-7.
68. Lazareth I. [False erythralgia]. *J Mal Vasc.* 1996;21:84-7.
69. Lockman LA, Hunninghake DB, Krivit W, Desnick RJ. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology.* 1973;23:871-5.
70. Pabico RC, Atancio BC, McKenna BA, Pamukcoglu T, Yodaiken R. Renal pathologic lesions and functional alterations in a man with Fabry's disease. *Am J Med.* 1973;55:415-25.
71. Glass RB, Astrin KH, Norton KI, Parsons R, Eng CM, Banikazemi M, et al. Fabry disease: renal sonographic and magnetic resonance imaging findings in affected males and carrier females with the classic and cardiac variant phenotypes. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28:158-68.
72. Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis.* 1993;2:651-4.
73. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:327-36.
74. Franceschetti AT. [Cornea verticillata (Gruber) and its relation to Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum)]. *Ophthalmologica.* 1968;156:232-8.

75. Gruber H. Cornea verticillata. *Ophthalmologica*. 1946;111:120-9.
76. Spaeth GL, Frost P. Fabry's disease. Its ocular manifestations. *Arch Ophthalmol*. 1965;74:760-9.
77. Andersen MV, Dahl H, Fledelius H, Nielsen NV. Central retinal artery occlusion in a patient with Fabry's disease documented by scanning laser ophthalmoscopy. *Acta Ophthalmol*. 1994;72:635-8.
78. Oto S, Kart H, Kadayifcilar S, Ozdemir N, Aydin P. Retinal vein occlusion in a woman with heterozygous Fabry's disease. *Eur J Ophthalmol*. 1998;8:265-7.
79. Nelis GF, Jacobs GJ. Anorexia, weight loss, and diarrhea as presenting symptoms of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-Anderson's disease). *Dig Dis Sci*. 1989;34:1798-800.
80. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol*. 1981;76:246-51.
81. Friedman LS, Kirkham SE, Thistlethwaite JR, Platika D, Kolodny EH, Schuffler MD. Jejunal diverticulosis with perforation as a complication of Fabry's disease. *Gastroenterology*. 1984;86:558-63.
82. Roberts DH, Gilmore IT. Achalasia in Anderson-Fabry's disease. *J R Soc Med*. 1984;77:430-1.
83. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B, et al. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology*. 1982;82:957-62.

84. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmerman MI, Schilero G, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1004-10.
85. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Barranger JA, Brady RO, et al. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med.* 1980;68:898-905.
86. Gemignani F, Pietrini V, Tagliavini F, Lechi A, Neri TM, Asinari A, et al. Fabry's disease with familial lymphedema of the lower limbs. Case report and family study. *Eur Neurol.* 1979;18:84-90.
87. Mayou SC, Kirby JD, Morgan SH. Anderson-Fabry disease An unusual presentation with lymphadenopathy. *J R Soc Med.* 1989;82:555-6.
88. Funderburk SJ, Philippart M, Dale G, Cederbaum SD, Vyden JK. Priapism after phenoxybenzamine in a patient with Fabry's disease. *N Engl J Med.* 1974;290:630-1.
89. Garcia-Consuegra J, Padron M, Jaureguizar E, Carrascosa C, Ramos J. Priapism and Fabry disease A case report. *Eur J Pediatr.* 1990;149:500.
90. Krivit W, Vance D, Desnick R, Whitecar J, Sweeley C. Red cell physiology in Fabry's disease. *J Lab Clin Med.* 1968;12:906-12.
91. Igarashi T, Sakuraba H, Suzuki Y. Activation of platelet function in Fabry's disease. *Am J Hematol.* 1986;22:63-7.
92. Fischer E. Fabry disease, a disease with rheumatic aspects Radiology of soft tissue and bone changes in the hand. *Z Rheumatol.* 1986;45:36-41.

93. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med.* 1991;324:395-9.
94. Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, Shimmoto M, Oshima A, Ikari Y, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of alpha-galactosidase A. *Clin Genet.* 1991;39:233-7.
95. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:288-93.
96. Meroni M, Spisni C, Tazzari S, Di Vito R, Stingone A, Bovan I, et al. Isolated glomerular proteinuria as the only clinical manifestation of Fabry's disease in an adult male. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:221-3.
97. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Eng CM, Desnick RJ. 22 novel mutations in the  $\alpha$ -galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations including mild hemizygotes and severely affected heterozygotes. *J Invest Med.* 2000;48:227-35.
98. Morrone A, Cavicchi C, Bardelli T, Antuzzi D, Parini R, Di Rocco M, et al. Fabry disease: molecular studies in Italian patients and X inactivation analysis in manifesting carriers. *J Med Genet.* 2003;40:103-109.
99. Franceschetti AT. Fabry disease Ocular manifestations. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12:195-208.



100. Broadbent JC, Edwards WD, Gordon H, Hartzler GO, Krawisz JE. Fabry cardiomyopathy in the female confirmed by endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc.* 1981;56:623-8.
101. Van Loo A, Vanholder R, Madsen K, Praet M, Kint J, De Paepe A, et al. Novel frameshift mutation in a heterozygous woman with Fabry disease and end-stage renal failure. *Am J Nephrol.* 1996;16:352-7.
102. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature.* 2005;434:400- 404.
103. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:671-6.
104. Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Tholen H. Angiokeratoma corporis diffusum—Fabry's disease. *Helv Med Acta.* 1967;34:67-83.
105. Wise D, Wallace H, Jellinck E. Angiokeratoma corporis diffusum. A clinical study of eight affected families. *Q J Med.* 1962;31:177-206.
106. Elleder M. Fabry's disease: Absence of storage as a feature of liver sinus endothelium. *Acta Histochem.* 1985;77:33-6.
107. Sagebiel RW, Parker F. Cutaneous lesions of Fabry's disease Glycolipid lipidosis; light and electron microscopic findings. *J Invest Dermatol.* 1968;50:208-13.
108. Chatterjee S, Gupta P, Pyeritz RE, Kwiterovich POJ. Immunohistochemical localization of glycosphingolipid in urinary renal tubular cells in Fabry's disease. *Am J Clin Pathol.* 1984;82:24-8.
109. Ohnishi A, Dyck P. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous

- nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol.* 1974;31:120-7.
110. de Veber GA, Schwarting GA, Kolodny EH, Kowall NW. Fabry disease Immunocytochemical characterization of neuronal involvement. *Ann Neurol.* 1992;31:409-15.
  111. Font RL, Fine BS. Ocular pathology in Fabry's disease. Histochemical and electron microscopic observations. *Am J Ophthalmol.* 1972;73:419-30.
  112. Uchino M, Uyama E, Kawano H, Hokamaki J, Kugiyama K, Murakami Y, et al. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. *Acta Neuropathol.* 1995;90:334-8.
  113. Clarke JT, Stoltz JM, Mulcahey MR. Neutral glycosphingolipids of serum lipoproteins in Fabry's disease. *Biochim Biophys Acta.* 1976;431:317-25.
  114. Garman SC, Garbozci DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol.* 2004;337:319-335.
  115. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic Acid Res.* 1989;17:3301-3302.
  116. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Glodman M, et al. Fabry disease, an underrecognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138:338-46.

117. Morrone A, Cavicchi C, Bardelli T, Antuzzi D, Parini R, Di Rocco M, et al. Fabry disease: molecular studies in Italian patients and X inactivation analysis in manifesting carriers. *J Med Genet.* 2003;40:103-109.
118. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature.* 2005;434:400-404.
119. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:21-30.
120. de la Vega VM, Rodríguez MG, Quintana MG. Disfunción endotelial : una propuesta hacia el cambio. Disponible en : [www.intermedicina.com/publicaciones/pub-08.htm](http://www.intermedicina.com/publicaciones/pub-08.htm)
121. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med.* 1995;333:356-63.
122. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
123. Daví G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2482-94.
124. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40.
125. Clarke JT, Stoltz JM, Mulcahey MR. Neutral glycosphingolipids of serum lipoproteins in Fabry's disease. *Biochim Biophys Acta.* 1976;431:317-25.
126. Meuwissen SG, Dingemans KP, Strijland A, Tager JM, Ooms BC. Ultrastructural and biochemical liver analyses in Fabry's disease. *Hepatology.* 1982;2:263-8.

127. Ledvinová J, Poupetova H, Hanackova A, Pisacka M, Elleder M. Blood group B glycosphingolipids in alpha-galactosidase deficiency (Fabry disease) Influence of secretor status. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1345:180-7.
128. Fukuhara N, Suzuki M, Fujita N, Tsubaki T. Fabry's disease on the mechanism of the peripheral nerve involvement. *Acta Neuropathol*. 1975;33:9-21.
129. Desnick R, Doughman D, Riley F, Whitley C. Fabry keratopathy Molecular pathology of the chloroquine-induced phenocopy. *Am J Hum Genet*. 1974;26:A26.
130. Whitley CB, Tsai MY, Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Amiodarone phenocopy of Fabry's keratopathy. *JAMA*. 1983;249:2177-8.
131. Banks DE, Milutinovic J, Desnick RJ, Grabowski GA, Lapp NL, Boehlecke BA. Silicon nephropathy mimicking Fabry's disease. *Am J Nephrol*. 1983;3:279-84.
132. Lyon M. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*. 1961;190:372-3.
133. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8:539-548.
134. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is

- cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney international*. 2002;62:1933-46.
135. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem*. 2002;39:89-104.
  136. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:221-226.
  137. Coll E, Botey A, Álvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:29-34.
  138. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2024-2031.
  139. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005;51:1420-1431.
  140. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:660-664.
  141. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:288-291.

142. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detecting decreased GFR. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:521-525.
143. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:850-857.
144. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, et al. Cystatin- C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med.* 2005;118:1416-23.
145. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta.* 2000;300:83-95.
146. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta.* 2003;338:87-90.
147. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049-2060.
148. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:254-261.
149. Larsson A, Helmersson J, Hansson LO, Basu S. Increased serum cystatin C is associated with increased mortality in elderly men. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65:301-305.

150. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Takabatake N, Okuyama H, Fukui A, et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005;11:595-601.
151. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus HA, Giannitsis E, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:350-6.
152. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the Natriuretic Peptides. *Am J Cardiol.* 2008;101:3A-8A.
153. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-Type Natriuretic Peptides: A Diagnostic Breakthrough for Clinicians. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4:72–80.
154. Brito D, Matias JS, Sargento L, Cabral MJ, Madeira HC. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a marker of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2004;23:1557-82.
155. Sommerer C, Giannitsis E, Schwenger V, Zeier M. Cardiac biomarker in haemodialysis patients: the prognostic value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin Pract.* 2007;107:77-81.
156. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all cause death. *Clin Chem.* 2004;50:2279-85.

157. Arteaga E, Araujo AQ, Buck P, Ianni BM, Rabello R, Mady C. Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2005;150:1228-32.
158. Kim SW, Park SW, Lim SH, Kwon SU, Choi YJ, Park MK, et al. Amount of left ventricular hypertrophy determines the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal left ventricular ejection fraction. *Clin Cardiol.* 2006;29:155-60.
159. Orłowska-Baranowska E, Baranowski R, Greszata L, Stepinska J. Brain natriuretic peptide as a marker of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2008;17:598-605.
160. Tsuchida K, Tanabe K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations and the risk of cardiovascular events and death in general practice. *J Cardiol.* 2008;52:212-23.
161. Sahinarslan A, Guz G, Okyay K, Torer N, Bali M, Sindel S, et al. Brain natriuretic peptide correlates with troponin T in patients with renal failure. *Acta Cardiol.* 2007;62:171-6.
162. Briguori C, Betocchi S, Manganelli F, Gigante B, Losi MA, Ciampi Q, et al. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2001;22:1328-36.
163. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-16.



164. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350:655-63.
165. Panou FK, Kotseroglou VK, Lakoumentas JA, Chrysanthopoulou SA, Armeniakos JA, Stratigou T, et al. Significance of brain natriuretic peptide in the evaluation of symptoms and the degree of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol.* 2006;47:344-51.
166. Sánchez-Marteles, M. Estudio prospectivo del valor predictivo y pronóstico de fallo cardiaco derecho del NT-proBNP en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2008.
167. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med.* 1999;339:321-328.
168. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008;358:2107-16.
169. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002;48:699-707.
170. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3763-3770.
171. Anavekar NS, McMurray J, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and

- cardiovascular outcomes alter myocardial infarction. *New Engl J Med.* 2004;351:1285-95.
172. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:184-92.
  173. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet.* 2004;129:136–43.
  174. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236–42.
  175. Deegan PB, Baehner AF, Barba-Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43:347-52.
  176. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38:750-760.
  177. Eng CM. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat.* 1994;3:103-11.
  178. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS-Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2009;46:548-52.

179. Schiffmann R. Natural history of Fabry disease in males: preliminary observations. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24:15-17.
180. MacDermott KD, Holmes A, Miners H. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24:13-14.
181. Aakre KM, Tondel C, Brun A, Svarstad E. The MDRD equation may mask decline of glomerular filtration rate in Fabry patients with normal or nearly normal kidney function. *Clin Nephrol.* 2009;71:118-24.
182. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine.* 2002;81:122-38.
183. Feriozzi S, Germain DP, Di Vito R, Legrand A, Ricci R, Barbey F. Cystatin C as a marker of early changes of renal function in Fabry nephropathy. *J Nephrol.* 2007;20:437-43.
184. Jiménez-Navarro MF, Fernández-Moyano MA, Domínguez-Franco A, Gómez-Doblas JJ, Molero E, Gómez-Hernández G, et al. Estabilidad de NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1075-8.
185. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guevara P, Sánchez R, González M, Velasco S, et al. Utilidad clínica del NT-pro-BNP en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y en hemodiálisis. *Nefrología.* 2005;25:698-702.
186. Sánchez-Marteles M, Cecilio-Irazola A, Vañó-Sanchis D, Nuviola-Mateo R, Serrano-Martínez S, Pérez-Calvo JI. NT-proBNP in chronic

- obstructive pulmonary disease patients. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32:235-41.
187. Burke MA, Cotts W. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev.* 2007;12:23-36.
188. National Kidney Foundation. K/DOQI: Clinical Practise Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kid Dis.* 2002;39:S1-S200.
189. Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35:259-67.
190. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood.* 2004;103:33-9.
191. Rosner MH. Urinary biomarkers for the detection of renal injury. *Adv Clin Chem.* 2009;49:73-97.
192. 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.
193. Beck M. The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95:43-6.
194. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-1293.

195. Komura N, Kihara S, Sonoda M, Maeda N, Tochino Y, Funahashi T, Shimomura I. Increment and impairment of adiponectin in renal failure. *Cardiovasc Res*. 2010. (En prensa).
196. Rivera M, Taléns-Visconti R, Jordán A, Sirera R, Sevilla B, Climent V, et al. Remodelado miocárdico y activación inmunitaria en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:911-8.
197. Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, Peshock R, Khera A, de Lemos JA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail*. 2009;2:98-104.
198. Pérez-Calvo JI, Morales-Rull JL, Ruiz-Ruiz FJ. La cistatina C: una proteína para la insuficiencia cardíaca. *Med Clin*. 2009. (En prensa).
199. Ortiz A, Marrón B. Tratamiento de la enfermedad de Fabry: ¿a quién, cuándo y cómo? *Nefrología*. 2003;23:7-9.
200. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy *Circulation*. 2002;105:1407-11.
201. Pastores GM, Thadhani R. Enzyme-replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet*. 2001;358:601-3.



## **TABLAS Y FIGURAS**





<b>TABLAS</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Tabla 1.</b> Criterios de McDonald para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.	30
<b>Tabla 2.</b> Diagnóstico diferencial de la Esclerosis Múltiple.	32
<b>Tabla 3.</b> Efectos vasoprotectores del óxido nítrico.	56
<b>Tabla 4.</b> Fórmulas para la estimación del filtrado glomerular renal a partir de las concentraciones de cistatina C.	87
<b>Tabla 5.</b> Fases de la enfermedad renal crónica, en función del FGR y los niveles de cistatina C.	115
<b>Tabla 6.</b> Duración de la enfermedad en intervalos de 5 años.	125
<b>Tabla 7.</b> Duración del tratamiento enzimático sustitutivo por intervalos.	125
<b>Tabla 8.</b> Variante cardíaca de la enfermedad de Fabry en nuestros pacientes.	130
<b>Tablas 9-22.</b> Tablas de contingencia en relación con el género.	132
<b>Tablas 23-29.</b> Tablas de contingencia en relación con la afectación visceral.	137
<b>Tablas 30-39.</b> Tablas de contingencia en relación con el TES.	141
<b>Tablas 40-49.</b> Tablas de contingencia en relación con las mutaciones halladas.	144
<b>Tabla 50.</b> Coeficientes de correlación.	150
<b>Tablas 51-56.</b> Comparación de medias.	153
<b>Tabla 57.</b> Área bajo la curva e intervalo de confianza en relación con la afectación cardiovascular.	159
<b>Tabla 58.</b> Área bajo la curva e intervalo de confianza en relación con la afectación renal.	159

<b>Tabla 59.</b> Resumen de resultados del estudio descriptivo	160
<b>Tabla 60.</b> Resumen de resultados de los coeficientes de correlación	161
<b>Tabla 61.</b> Resumen de resultados de la comparación de medias	162
<b>Tablas 62-63.</b> Resumen de resultados de las áreas bajo la curva e intervalos de confianza	163

<b>FIGURAS</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Figura 1a.</b> Angioqueratoma corporal difuso.	22
<b>Figura 1b.</b> Angioqueratoma corporal circunscrito.	22
<b>Figura 2.</b> Hipertrofia ventricular izquierda en paciente con enfermedad de Fabry.	24
<b>Figura 3.</b> Alteraciones neurológicas en la enfermedad de Fabry (RM).	27
<b>Figura 4.</b> Afectación renal en la enfermedad de Fabry.	34
<b>Figura 5.</b> Quistes renales en la enfermedad de Fabry (RM).	34
<b>Figura 6.</b> Cornea verticillata.	36
<b>Figura 7.</b> Alteraciones de los vasos retinianos.	37
<b>Figura 8.</b> Hipertrofia de las células endoteliales vasculares, por depósito de glicoesfingolípidos. (Microscopía óptica).	44
<b>Figura 9.</b> Microscopía óptica de alteraciones en la piel.	45
<b>Figura 10.</b> Inclusiones lamelares en diversas estructuras del riñón.	46
<b>Figura 11.</b> Inclusiones lamelares en los podocitos del glomérulo renal.	46
<b>Figura 12.</b> Depósitos de esfingolípidos en el glomérulo renal.	46
<b>Figura 13.</b> Depósitos de lípidos en riñón.	46
<b>Figura 14.</b> Imágenes de Resonancia Magnética de afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry.	49

<b>Figura 15.</b> Alfa-galactosidasa A.	51
<b>Figura 16.</b> Herencia en la enfermedad de Fabry: mujeres portadoras.	52
<b>Figura 17.</b> Herencia en la enfermedad de Fabry: hombres afectados.	52
<b>Figura 18.</b> Moléculas secretadas por el endotelio vascular.	54
<b>Figura 19.</b> Síntesis y regulación de la secreción de las endotelinas por el endotelio vascular.	57
<b>Figura 20.</b> Acciones de la endotelina 1.	58
<b>Figura 21.</b> Infiltración de las partículas LDL oxidadas en la pared vascular.	59
<b>Figura 22.</b> Efectos hemostáticos y antitrombóticos del endotelio vascular.	63
<b>Figura 23.</b> Disfunción de la microcirculación coronaria.	65
<b>Figura 24.</b> Mecanismo de estabilización enzimática por medio de “chaperones”.	84
<b>Figura 25.</b> Cistatina C.	87
<b>Figuras 26 y 27.</b> Mortalidad cardiovascular en función de cistatina C, creatinina y FGR.	89
<b>Figura 28.</b> El péptido natriurético cerebral: síntesis.	92
<b>Figura 29.</b> Acciones de los péptidos natriuréticos liberados por el miocardio.	93
<b>Figura 30.</b> Edad en el momento del estudio.	123
<b>Figura 31.</b> Edad en el momento del estudio, por género.	123
<b>Figura 32.</b> Edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad.	124
<b>Figura 33.</b> Edad de los pacientes en el momento	

del diagnóstico de la enfermedad, por género.	124
<b>Figura 34.</b> Duración de la enfermedad por intervalos.	125
<b>Figura 35.</b> Duración del tratamiento por intervalos.	125
<b>Figura 36.</b> Niveles de $\alpha$ - galactosidasa A plasmática, por género.	126
<b>Figura 37.</b> Niveles de $\alpha$ -galactosidasa A leucocitaria, por género.	126
<b>Figura 38.</b> Mutaciones más frecuentes.	127
<b>Figura 39.</b> Mutaciones más frecuentes, por género.	127
<b>Figura 40.</b> Porcentaje de la afectación visceral.	128
<b>Figura 41.</b> Afectación visceral por género.	129

**ANEXOS**



## **ANEXO I.**

### **REMITENTE:**

Dra/Dr:	Especialidad:
Centro de trabajo (o domicilio):	
Dirección de contacto:	Tfno/Fax:
E-mail:	
Areas de interés en la Enfermedad de Fabry:	

### **PACIENTE (o familiar, especificar parentesco):**

Nombre:					
Edad:	Fecha de nacimiento:			Al diagnóstico:	Actual:
Sexo M F		Peso	Kg	Talla	cm

### **PERFIL CLINICO**

<b>1.-AFECTACION VISCERAL</b> Digestivo Cardiaca Sistema Nervioso Periférico Sistema Nervioso Central Piel Ocular Riñón Otras: DIÁLISIS: Fecha:
<b>3.-ANTECEDENTES:</b>  Fármacos:

**Nombre del paciente** \_\_\_\_\_

**PERFIL ANALITICO:**

BIOQUIMICA: expresar unidades

GOT	-GPT	-Fosf Alcalina	-Urea	-Creatinina	-GGT
Bilirr. Total	-Dir.	-Prot T	-Albúmina		-Gluc
Colesterol Total		-HDL	-LDL	-Triglicéridos	

HEMATIMETRIA:

Hematíes		Hb		Hto		VCM
HCM						
Leucocitos	T		-L	-M		-E
Plaquetas						-B

SEROLOGIA (si disponible):

VHB	VHC	VIH
-----	-----	-----

OTRAS EXPLORACIONES:

Rx	TAC	RMN	Gammagrafía
----	-----	-----	-------------

Ecocardiograma

- Fracción eyección VI (%)		
- Alteración relajación VI (marcar un círculo)	Sí	No
- Grosor de la pared de VI (mm)		

**HISTORIA FAMILIAR:** (pedigree, si es posible)**ACTIVIDAD ENZIMATICA:****GENOTIPO:****TERAPIA ACTUAL**

Fecha de inicio:

Dosis inicial/actual



## **ANEXO 2.**

### **ESCALA DE DOLOR DE LANSS (Evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds)**

N O M B R E..... F E C H A.....

**Esta escala del dolor puede ayudarnos a saber si los nervios que transmiten sus señales de dolor están funcionando normalmente o no. Es importante saber eso por si se necesitan tratamientos diferentes para controlar el dolor que usted siente.**

#### **A. CUESTIONARIO SOBRE EL DOLOR**

—Piense en *cómo ha sido su dolor en la última semana.*

—Por favor, indique si algunas de las siguientes descripciones se corresponden exactamente con el dolor que usted siente.

**1. ¿Percibe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas.**

a) NO – El dolor que siento no se parece realmente a eso ( 0 )

b) SÍ – Tengo esas sensaciones con frecuencia ( 5 )

**2. ¿Su dolor hace que la piel de la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal? Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de lo normal.**

a) NO – El dolor que siento no afecta realmente a mi piel ( 0 )

b) SÍ – He observado que el dolor hace que mi piel tenga un aspecto diferente al normal ( 5 )

**3. ¿Hace su dolor que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto? Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor al usar ropa apretada.**

a) NO – El dolor que siento no provoca una sensibilidad anormal de la piel en esa zona. ( 0 )

b) SÍ – Mi piel parece tener una sensibilidad anormal al tacto en esa zona. ( 3 )

**4. ¿Aparece su dolor repentinamente y a ráfalgalactosidasa As, sin razón aparente cuando está usted quieto? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfalgalactosidasa A.**

a) NO – El dolor que siento no es realmente así. ( 0 )

b) SÍ – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. ( 2 )

**5. ¿Su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma anormal? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente.**

a) NO – En realidad no tengo esas sensaciones. ( 0 )

b) SÍ – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. ( 1 )

## **B. EXPLORACIÓN SENSORIAL**

La sensibilidad de la piel puede examinarse comparando la zona dolorida con una zona contralateral o adyacente no dolorida para determinar la presencia de alodinia y una alteración del umbral de pinchazo (UP).

### **1. ALODINIA**

Se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la zona dolorida. En el caso de que se

experimenten sensaciones normales en la zona no dolorida, pero sensaciones dolorosas o desagradables (hormigueo, náuseas) en la zona dolorida con los toques, existirá alodinia.

- a) NO, sensación normal en las dos zonas. ( 0 )
- b) SÍ, alodinia sólo en la zona dolorida. ( 5 )

## **2. UMBRAL DE PINCHAZO ALTERADO**

Se determina el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 (azul) acoplada al cilindro de una jeringa de 2 ml y colocada suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida.

En el caso de que se sienta un pinchazo agudo en la zona no dolorida, pero una sensación diferente en la zona dolorida; p. ej., nada/sólo como (UP elevado) o una sensación muy dolorosa (UP bajo), existirá una alteración del UP.

Si no se siente un pinchazo en ninguna de las dos zonas, se aumentará el peso de la jeringa y se repetirá el procedimiento.

- a) NO, la misma sensación en las dos zonas. ( 0 )
- b) SÍ, un UP alterado en la zona dolorida. ( 3 )

**P U N T U A C I Ó N: Se suman los valores entre paréntesis de la descripción sensorial y la exploración sensorial para obtener la puntuación total.**

**PUNTUACIÓN TOTAL (MÁXIMO 24) .....**

Si la puntuación <12, es *poco probable* que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

Si la puntuación es  $\geq 12$ , es *probable* que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

### **ANEXO 3.**

#### **CUESTIONARIO DE SALUD SF-36 VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4**

**INSTRUCCIONES:** Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

#### **MARQUE UNA SOLA RESPUESTA**

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 " Excelente
- 2 " Muy buena
- 3 " Buena
- 4 " Regular
- 5 " Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 " Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 " Algo mejor ahora que hace un año
- 2 " Más o menos igual que hace un año
- 4 " Algo peor ahora que hace un año
- 5 " Mucho peor ahora que hace un año

**LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.**

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco

- 3 " No, no me limita nada
9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?
- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?
- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?
- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada
12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?
- 1 " Sí, me limita mucho
- 2 " Sí, me limita un poco
- 3 " No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- 1 " Sí

2 " No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física ?

1 " Sí

2 " No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 " Sí

2 " No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 " Sí

2 " No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 " Sí

2 " No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 " Sí

2 " No



19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 " Sí

2 " No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 " Nada

2 " Un poco

3 " Regular

4 " Bastante

5 " Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

1 " No, ninguno

2 " Sí, muy poco

3 " Sí, un poco

4 " Sí, moderado

5 " Sí, mucho

6 " Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1 " Nada

2 " Un poco

3 " Regular

4 " Bastante

5 " Mucho

**LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.**

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

1 " Siempre

2 " Casi siempre

3 " Muchas veces

4 " Algunas veces

5 " Sólo alguna vez

6 " Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

1 " Siempre

2 " Casi siempre

3 " Muchas veces

4 " Algunas veces

5 " Sólo alguna vez

6 " Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

1 " Siempre

2 " Casi siempre

- 3 " Muchas veces
- 4 " Algunas veces
- 5 " Sólo alguna vez
- 6 " Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 " Siempre
- 2 " Casi siempre
- 3 " Muchas veces
- 4 " Algunas veces
- 5 " Sólo alguna vez
- 6 " Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 " Siempre
- 2 " Casi siempre
- 3 " Muchas veces
- 4 " Algunas veces
- 5 " Sólo alguna vez
- 6 " Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 " Siempre
- 2 " Casi siempre
- 3 " Muchas veces
- 4 " Algunas veces

5 " Sólo alguna vez

6 " Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

1 " Siempre

2 " Casi siempre

3 " Muchas veces

4 " Algunas veces

5 " Sólo alguna vez

6 " Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

1 " Siempre

2 " Casi siempre

3 " Muchas veces

4 " Algunas veces

5 " Sólo alguna vez

6 " Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

1 " Siempre

2 " Casi siempre

3 " Muchas veces

4 " Algunas veces

5 " Sólo alguna vez

6 " Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 " Siempre
- 2 " Casi siempre
- 3 " Algunas veces
- 4 " Sólo alguna vez
- 5 " Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 " Totalmente cierta
- 2 " Bastante cierta
- 3 " No lo sé
- 4 " Bastante falsa
- 5 " Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 " Totalmente cierta
- 2 " Bastante cierta
- 3 " No lo sé
- 4 " Bastante falsa
- 5 " Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 " Totalmente cierta
- 2 " Bastante cierta

3 " No lo sé

4 " Bastante falsa

5 " Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

1 " Totalmente cierta

2 " Bastante cierta

3 " No lo sé

4 " Bastante falsa

5 " Totalmente falsa

## **ABREVIATURAS**





5HT: serotonina.

AA: ácido araquidónico.

ACV: accidente cerebro-vascular.

ADH: hormona antidiurética.

ADP: adenosín bifosfato.

ALT: alanina aminotransferasa.

APN: péptido natriurético atrial.

AST: aspartato aminotransferasa.

bFGF: factores de crecimiento derivados de los fibroblastos.

BK: bradicinina.

BNP: péptido natriurético cerebral.

CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía.

CAM: moléculas de adhesión celular.

cc: centímetros cúbicos.

cDNA: ácido desoxirribonucleico complementario.

CML: células musculares lisas.

CMLV: células del músculo liso vascular.

CNP: péptido natriurético tipo C.

DE: desviación estándar.

DM: diabetes mellitus.

DNP: péptido natriurético tipo D o dendroaspis.

ECG: electrocardiograma

EM: esclerosis múltiple.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FGR: filtrado glomerular renal.

GGT: gammaglutamil transpeptidasa.

GL3: globotriaosilceramida.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

HTA: hipertensión arterial.

IC: insuficiencia cardíaca.

ICAM-1: moléculas de adhesión intercelular.

IL-1: interleukina 1.

IL-1 $\beta$ : interleucina 1 $\beta$ .

IRC: insuficiencia renal crónica.

KDa: kilodaltons.

Kg: kilogramos.

KIM-1: kidney injury molecule.

LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

MCP-1: proteína 1 quimiotáctica para monocitos.

MDRD: modification dietary renal disease.

mg: miligramos.

NO: óxido nítrico.

NT-proBNP: porción N terminal del péptido natriurético cerebral.

PAF: factor activador del plasminógeno.

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno.

PAS: Ácido periódico de Schiff.

pb: pares de bases.

PCR: proteína C reactiva.

PDGF: factores de crecimiento derivados de las plaquetas.

PEV: potenciales evocados visuales.

PGI<sub>2</sub>: prostaglandina I<sub>2</sub>.

RM: resonancia magnética.

rpm: revoluciones por minuto.

SNC: sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso periférico.

TC: tomografía computerizada.

TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$ .

t-PA: activador tisular del plasminógeno.

TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>.

VCAM-1: moléculas de adhesión vascular.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

VI: ventrículo izquierdo.

VNP: péptido natriurético tipo V.





