

COMENTARIO EDITORIAL

Afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry: avances diagnósticos y terapéuticos



Juan Lacalzada Almeida

Belén Marí López, MD, PhD^a, María Manuela Izquierdo Gómez, MD, PhD^b, Juan Lacalzada Almeida, MD, PhD^c

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno de almacenamiento lisosomal ligado al cromosoma X, causado por variantes patogénicas en el gen GLA, que ocasionan una reducción de la actividad de la enzima α -galactosidasa A (α -GalA) (1) lo que conduce a una acumulación de globotriaosilceramida lisosomal (Gb3) y globotriaosilesfingosina relacionada (lyso-Gb3) en los tejidos afectados, incluido el corazón, riñones, vasculatura y sistema nervioso periférico (2). La incidencia informada, 1 cada 40.000 hombres y 1 entre 117.000 en población general, puede estar subestimada puesto que el cribado en recién nacidos sugiere una prevalencia mucho mayor, de hasta 1 de cada 8.800 recién nacidos (3). La prevalencia de mutaciones patogénicas de la α -GalA varía ente un 0.5% (4) y un 1% (5). Se han identificado más de 1.000 variantes patogénicas del gen GLA (1) (2), clasificándose como patógenas, benignas o de significado incierto (6).

La afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con EF (1,2). Además, es una causa poco reconocida de insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVIp) y arritmias ventriculares en hombres y mujeres mayores de 30 y 40 años respectivamente (7). Además del acúmulo de Gb3, aunque incompletamente descrito, es probable que la inflamación y mecanismos neurohormonales, estén envueltos en la disfunción vascular y celular subsecuente, seguida de isquemia tisular, hipertrofia y fibrosis (8). El daño miocárdico comienza en edades tempranas de la vida progresando de forma subclínica o asintomática, ocasionando hipertrofia ventricular izquierda (HVI) pudiendo confundirse con una miocardiopatía hipertrófica (5) (9). Por este motivo y tras la introducción de la terapia de sustitución enzimática (TRE), el reconocimiento temprano de la EF y el diagnóstico diferencial con otras causas de HVI se han vuelto cruciales para limitar la progresión de la enfermedad,

siendo necesario sospechar esta entidad ante la presencia de una HVI inexplicable, especialmente en presencia de otras manifestaciones sistémicas. Pieroni y cols (10) revisan de forma detallada el diagnóstico y la estratificación de la afectación cardíaca en la EF, así como las implicaciones terapéuticas que ello tiene.

La HVI se observa en el 53% de los hombres y 33% de las mujeres, después de la tercera década de la vida. El 60% presenta síntomas que incluyen IC con FEVIp, dolor torácico o arritmias (1) (2). El reconocimiento de señales de alerta extracardiacas eleva el índice de sospecha de la EF clásica. Sin embargo, en pacientes con variante cardíaca, el diagnóstico diferencial con otras causas de HVI es más complicado, apoyándose en señales de alerta cardíaca basadas en el ECG, la ecocardiografía, la cardiioresonancia magnética (CRM) y los biomarcadores (10).

Con respecto a las alteraciones electrocardiográficas, el PQ corto o cambios de la repolarización ventricular pueden preceder a la HVI y observarse desde la niñez (11) (12), a medida que progresa la miocardiopatía comienzan a observarse voltajes altos, inversión de la onda T en precordiales e incluso depresión del segmento ST e inversión de la onda T inferolateral, que puede reflejar fibrosis posterolateral. En la ecocardiografía, además de HVI concéntrica, puede destacar la hipertrofia desproporcionada de los músculos papilares. Algunos estudios han demostrado una disminución del strain global longitudinal, sobre todo en la zona inferolateral basal del ventrículo izquierdo. Además, el strain circunferencial también puede verse disminuido con una pérdida del gradiente normal de base a ápex. Puede observarse hipertrofia del ventrículo derecho con fracción de eyección conservada, pero ninguno de estos hallazgos es patognomónico (9). La CRM juega un papel muy importante en el diagnóstico diferencial precoz y la estadificación de la enfermedad. Los hallazgos habituales son el realce tardío

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife; ^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife; ^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.

con gadolinio (RTG) inicialmente en el segmento inferolateral basal y un T1 nativo bajo que puede observarse incluso antes del desarrollo de HVI significativa. Además, como en la EF lo que se produce es un almacenamiento intracelular de esfingolípidos, el volumen extracelular habitualmente es normal, salvo en los segmentos con RTG (12) (13). Nordin et al. (14) establecen unos hallazgos en CRM en función del estadio de la EF. Así, inicialmente se produce una fase de acumulación con disminución del T1 nativo, pero sin observar HVI, ni RTG. En una segunda fase acontece la inflamación y/o HVI, más frecuentes en hombres, observando dicha inflamación en las secuencias T2 mapping en el segmento inferolateral, asociado a RTG. Finalmente, se describe una tercera fase de fibrosis, observándose valores crecientes de T1 llegando a pseudonormalizarse y RTG con adelgazamiento de la pared en el segmento inferolateral basal. Algunos grupos observaron un T1 nativo disminuido en hasta el 59% de los pacientes sin HVI, asociado con un empeoramiento clínico a los 12 meses (12) (15). También se ha visto una relación significativa entre el aumento de los valores de T2 en los segmentos con RTG, el aumento de las troponinas y el Nt-proBNP, así como con cambios electrocardiográficos y deterioro del strain global longitudinal. Tanto la elevación del T2 global como la relacionada con el RTG en la EF fue mayor que en otros trastornos miocárdicos (13). El uso de biomarcadores como la troponina o el Nt-proBNP, asociado a las técnicas de imagen, son útiles en la estadificación de la EF (16). Finalmente, para diagnosticar la EF se podría considerar realizar una biopsia endomiocárdica en pacientes con variantes de significado incierto y niveles bajos de lyso-GB3 (17). El uso combinado de todas estas pruebas permite el diagnóstico precoz y la estadificación de la EF, fundamental para el inicio de terapéuticas específicas (16).

En la actualidad, el tratamiento farmacológico de la EF incluye terapias específicas así como terapias para controlar los síntomas y prevenir las complicaciones cardiovasculares. Desde el año 2001 se encuentra disponible la TRE y ya en 2015, el *European Fabry Working Group* pu-

blicó unos criterios de consenso para el inicio y la retirada del TRE (18). Esta terapia, administrada de forma endovenosa, disminuye los depósitos de Gb3 en los tejidos modificando de forma sustancial el curso natural de la enfermedad, con un perfil de efectos adversos tolerable (19). Tras la administración de TRE se ha podido demostrar la disminución de la masa ventricular, cambios histológicos y mejoría de la función ventricular (20).

En 2016 se introdujo el tratamiento con chaperonas, un enfoque novedoso que utiliza moléculas diseñadas para estimular y mejorar la actividad residual enzimática, administrándose vía oral. Los resultados de este tratamiento son el aumento de la actividad residual de la enzima y la reducción significativa de la masa ventricular (21). En la respuesta al tratamiento parece influir varios factores como edad, fenotipo, dosis empleada, aparición de anticuerpos antidroga entre otros, quedando demostrado que el inicio precoz del tratamiento, en los estadios más iniciales de la enfermedad y antes de que se produzcan cambios estructurales irreversibles como la fibrosis miocárdica, aumenta su eficacia (22). En la actualidad, se encuentran en desarrollo otras estrategias terapéuticas como TRE de segunda generación, TRE derivadas de plantas, terapias de reducción de sustrato y terapias génicas que emplean nuevas variantes de vectores cardioprotectores de genes y ácido ribonucleico mensajero (3). Todas ellas prometedoras para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

En su artículo (10), los autores hacen una excelente revisión sobre la afectación cardiaca de la EF, poniendo de manifiesto la necesidad de creación de equipos multidisciplinares, la importancia de las nuevas terapias específicas, que siendo esperanzadoras, tienen una eficacia que puede verse afectada por retraso en el diagnóstico. Los recientes avances en la comprensión de la fisiopatología de la afectación cardiaca de la EF han mejorado significativamente la aproximación diagnóstica y terapéutica, particularmente con respecto a los mecanismos de daño activado por depósito celular y la detección precoz de la afección cardiaca.

BIBLIOGRAFIA

- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Maurer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-27.
- Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : Data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016;53(7):495-502.
- Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(2):209-19.
- Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: The European Anderson-Fabry Disease Survey. *Heart.* 2011;97(23):1957-60.
- Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: Prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet.* 2018;55(4):261-8.
- Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6(4):492-503.
- Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1076-96.
- Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, et al. Left ventricular

- hypertrophy in Fabry disease: A practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34(11):802-8.
9. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):1230-42.
10. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36.
11. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3(March):1-6.
12. Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2020;1-10.
13. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;(March):1-11.
14. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8P2):1673-83.
15. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Pica S, Spada M, et al. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):e008424.
16. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A, et al. Elevated inflammatory plasma biomarkers in patients with fabry disease: A critical link to heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):1-18.
17. Spada M, Kasper D, Pagliardini V, Biamino E, Giachero S, Porta F. Metabolic progression to clinical phenotype in classic Fabry disease. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1-3.
18. Biegstraaten M, Arngriónsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1).
19. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):65-74.
20. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy. Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-9.
21. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6):545-55.
22. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis [Internet]*. 2019;112(4):278-87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.01.002>