

ARTÍCULO ESPECIAL

CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS. NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA LA NEFROPATÍA POR ENFERMEDAD DE FABRY EN ARGENTINA

PHARMACOLOGICAL CHAPERONES. NEW THERAPEUTIC ALTERNATIVE FOR FABRY DISEASE NEPHROPATY IN ARGENTINA

Sebastián Jaurretche

1) Cátedra de Biofísica y Fisiología Humana, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

2) Servicio de Trasplante y Renopáncreas, Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 40 (01): 51-61

ENFERMEDAD DE FABRY

Definición

La enfermedad de Fabry (EF, OMIM 301500) es una enfermedad por depósito lisosomal (EDL). Este grupo de enfermedades incluye al menos cincuenta entidades hereditarias de baja frecuencia, originadas por un error congénito del metabolismo, secundario a un defecto génico específico, que conduce a una deficiencia en la actividad de una o varias enzimas lisosomales. El déficit de actividad enzimática produce el acúmulo anormal de productos no metabolizados, primariamente en los lisosomas celulares.⁽¹⁻²⁾

La EF es una EDL causada por la actividad deficiente de la enzima α -galactosidasa-A (α Gal-A, EC 3.2.1.22), lo que produce la acumulación de glicoesfingolípidos complejos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) ($\text{Gal}\alpha 1\rightarrow 4\text{Gal}\beta 1\rightarrow 4\text{Glc}\beta\rightarrow\text{Cer}$, Gb3) y sus metabolitos asociados en los lisosomas, en otros compartimientos celulares y en el plasma, de manera progresiva y multisistémica.⁽¹⁾

Variantes fenotípicas

La EF se describió inicialmente en pacientes varones jóvenes sintomáticos. Actualmente, este fenotipo es conocido como enfermedad de Fabry

“clásica” (EF tipo 1),⁽²⁾ en la cual los pacientes presentan niveles de actividad α Gal-A ausentes o severamente reducidos (por lo general, <1% de la media normal), marcada acumulación de Gb3 en células del endotelio y músculo liso vascular, cardiomiocitos y podocitos, entre otras, con inicio de los síntomas en la infancia o la adolescencia, seguidos de fallo multiorgánico progresivo y, eventualmente, muerte prematura.⁽¹⁻²⁾

Sin embargo, un mayor grupo de pacientes presenta fenotipos “de inicio tardío” (EF tipo 2 o “late onset”), asociados a mayores niveles de actividad residual α Gal-A, con ausencia de manifestaciones clínicas en la infancia y, en la edad adulta, con afectación limitada a algunos pocos órganos, por lo general en corazón o riñón.⁽²⁾

El espectro de manifestaciones clínicas de la EF en mujeres (heterocigotas) es variable, desde asintomáticas hasta un fenotipo severo, que es similar a lo observado en pacientes masculinos con el fenotipo clásico. Esta variabilidad es, en parte, dependiente de la mutación genética y de la inactivación al azar del cromosoma X (hipótesis de Lyon).⁽¹⁻²⁾

En nuestro país, ha sido reportada una alta frecuencia de: 1) manifestaciones clínicas típicas del fenotipo clásico en la infancia:

albuminuria patológica (45,7%), neuropatía periférica (51,4%), pérdida auditiva (20%) y síntomas gastrointestinales (14,3%); como así también de 2) complicaciones graves en la edad adulta: enfermedad renal crónica (ERC) (31,4%), enfermedad cardíaca (31,4%) y enfermedad cerebrovascular (14,3%), tanto en niñas como en mujeres adultas afectadas, similar a lo descripto por autores de otras áreas geográficas.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGÍA

La real incidencia y prevalencia de la EF no se conoce con exactitud. La incidencia reportada se encuentra en el rango de 1/476.000 a 1/117.000 nacidos vivos en la población general,⁽¹⁾ aunque estudios de *screening* neonatal han informado frecuencias en el rango de 1/22.570 y 1/1.390 en varones para el fenotipo “clásico” y “late onset”, respectivamente.⁽⁴⁾

La prevalencia, en ciertas poblaciones susceptibles de padecer EF, es de 0,9% a 3,9% en varones, y de 1,1% a 11,8% en mujeres con hipertrofia miocárdica de causa desconocida, de 4,2 % y 2,1% en varones y mujeres con accidentes cerebrovasculares (ACV) prematuros, respectivamente; siendo de 0,33% en varones y de 0,1% en mujeres con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) de etiología no demostrada en hemodiálisis, y de 0,38% y 0% en varones y mujeres trasplantados renales, respectivamente.⁽⁵⁾

Debido a la heterogeneidad clínica de la EF, es probable que exista un subdiagnóstico de la enfermedad, y que la real incidencia y prevalencia sean mayores a las reportadas.⁽¹⁾

ETIOLOGÍA

Genética

La α Gal-A lisosomal está codificada por un único gen, el gen GLA (MIM 300644), cuyo locus está situado en el brazo largo del cromosoma X, en posición Xq22. El gen GLA consiste en 12.436 pares de bases (pb) organizadas en siete exones.⁽¹⁾

En la EF se han descripto diversas mutaciones del gen GLA, entre ellas cambios de bases puntuales (*missense* o *nonsense*), mutaciones

de splicing, rearreglamentos, inserciones y deleciones. Todas estas mutaciones producen una enzima α Gal-A defectuosa, aunque con diferentes grados de deficiencia funcional.⁽¹⁾ Estas mutaciones se encuentran descriptas en la base de datos International *Fabry Disease Genotype-Phenotype Database* <<http://dbfgp.org/dbFgp/fabry>>.

La mayoría de las mutaciones del gen GLA son propias de cada familia, esto dificulta el estudio de grandes poblaciones de pacientes con igual genotipo y el conocimiento de la correlación genotipo-fenotipo.⁽⁶⁾

En general, las mutaciones *nonsense*, del “sitio de splice” y la mayor parte de las mutaciones *frameshift* (inserciones o deleciones que generan desplazamiento del marco de lectura) resultan en una actividad α Gal-A muy reducida o nula, y se asocian al fenotipo clásico de la EF.⁽²⁾ En contraste, una proporción importante de mutaciones *missense* puede dar lugar a una α Gal-A con mayor actividad enzimática residual, lo cual explica la presentación clínica de los fenotipos *late onset* de la EF.⁽²⁾

Herencia

La EF se transmite como un rasgo ligado al cromosoma X, aunque han sido descriptas mutaciones *de novo*.^(1,7)

Contrariamente al concepto según el cual, dado el patrón de herencia ligado al cromosoma X, las mujeres (heterocigotas) serán afectadas levemente, éstas pueden desarrollar síntomas tempranos y, posteriormente, compromiso de órganos vitales.⁽³⁾ El uso del término “recesivo” ligado al X debería ser discontinuado y la herencia descripta como ligada al cromosoma X.⁽¹⁾

BASES MOLECULARES Y FISIOPATOLOGÍA

La enzima α Gal-A activa es una proteína de 101 kDa, cuya estructura tridimensional ha sido descripta mediante técnicas de cristalografía de rayos X, junto con la caracterización de sus sitios activos y su mecanismo catalítico. Su estructura es una molécula homodimérica con dos dominios,

N-terminal y C-terminal, en cada monómero. Los residuos 32 a 328 comprenden el dominio N-terminal, y los residuos 329 a 421 se pliegan en el dominio C-terminal antiparalelo. Los dos sitios activos en el dímero están separados por aproximadamente 50 Å (angstrom). Mediante un mecanismo en dos tiempos, la α Gal-A escinde los residuos α -galactosil terminales de los glicosfingolípidos neutros.⁽¹⁾

Los pacientes con el “fenotipo clásico”, la forma más grave de la EF, casi siempre tienen una mutación que causa una ausencia total, o casi total, de actividad α Gal-A; mientras que los pacientes con mutaciones *missense*, a menudo presentan alguna actividad enzimática residual, que oscila entre el 2% y el 25%, y presentan manifestaciones clínicas más tardías y limitadas a un órgano. Estas formas clínicas son las denominadas *late onset*.⁽¹⁾

El déficit de actividad α Gal-A genera depósito lisosomal anormal de Gb3 y glicosfingolípidos relacionados, como la globotriaosilesfingosina (Lyso-Gb3).⁽¹⁾ El Gb3 es un glicosfingolípido neutro, producto intermedio en la vía metabólica del globósido, que es el glicosfingolípido predominante en la membrana de eritrocitos y células renales.⁽¹⁾

El depósito anormal de sustrato no metabolizado afecta, prácticamente, a todos los tejidos y órganos de la economía, pero es mayormente predominante en el endotelio y células musculares lisas de los vasos sanguíneos, junto con las células epiteliales renales, los cardiomiocitos y las células neurales, incluso desde etapas fetales de la vida.⁽¹⁾ Como consecuencia del almacenamiento lisosomal de Gb3, se desencadena una cascada de fenómenos deletéreos, entre los que se encuentran: compromiso del metabolismo energético, injuria de pequeños vasos, disfunción de canales iónicos en células endoteliales, aumento del stress oxidativo, alteraciones de la autofagia, isquemia, y su resultado final, la fibrosis tisular.⁽¹⁾

Como consecuencia del metabolismo de Gb3, anormalmente acumulado, existen altas concentraciones plasmáticas de Lyso-Gb3

circulantes, un metabolito de Gb3 con efectos deletéreos tisulares. Entre sus efectos conocidos se reconocen: 1) inhibición de la actividad enzimática α Gal-A; 2) liberación local de mediadores químicos de daño glomerular; 3) inducción de proliferación vascular, con engrosamiento del complejo íntima-media arterial; 4) aumento de la expresión de TGF- β en el tejido renal.⁽⁸⁻¹⁰⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El proceso primario de la EF se inicia en etapas fetales, sin embargo, a diferencia de otras EDL, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante los primeros años de su vida. Luego de este período, se pueden presentar las primeras manifestaciones clínicas, tanto en la niñez como en la edad adulta.⁽¹⁾

En los pacientes con Fabry “clásico” (o tipo 1), las primeras manifestaciones clínicas, incluido el dolor neuropático crónico y las crisis de dolor severo, aparecen durante la niñez.⁽²⁾ Los síntomas, como hipohidrosis, angiokeratomas, compromiso gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y córnea verticillata, son manifestaciones adicionales tempranas comunes.⁽¹⁻²⁾ La primera manifestación clínica de compromiso renal que puede aparecer en la infancia es la albuminuria patológica,⁽¹⁻²⁾ aunque existe evidencia de injuria renal “oculta”, en etapa prealbuminúrica, con daño podocitario, esclerosis glomerular y fibrosis tubulointersticial, demostrada con biopsia renal⁽¹¹⁻¹⁵⁾ y biomarcadores indicativos de fibrosis renal, en pacientes jóvenes con la enfermedad de Fabry “clásica” y sin albuminuria patológica.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Los pacientes con enfermedad de Fabry tipo II carecen de las manifestaciones tempranas mencionadas.⁽²⁾

Las complicaciones orgánicas sintomáticas emergen típicamente en la adultez temprana: progresión de enfermedad renal crónica (ERC) hacia la insuficiencia renal, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) asociada a fibrosis miocárdica y arritmias, pérdida auditiva, accidentes cerebrovasculares (ACV) y, eventualmente, muerte prematura.^(1-2,20)

NEFROPATÍA POR ENFERMEDAD DE FABRY

El compromiso renal es una de las principales complicaciones de la EF y su forma de presentación clínica es la proteinuria y disminución progresiva del filtrado glomerular.^(1-2,22-23)

Previo al año 2001, se describió la falla renal como la principal causa de muerte en la EF.⁽²⁴⁾ Posteriormente, se reportaron setenta y cinco muertes en 1422 hombres y doce muertes en 1426 mujeres, de causa cardiovascular en el 40 y 41% de los casos respectivamente, mientras que el 8% de las muertes se debieron a causa renal.⁽²⁰⁾ La mayoría de los pacientes (57%) que fallecieron por causa cardiovascular habían recibido previamente terapia dialítica.⁽²⁰⁾ Los autores concluyeron que la mayoría de los pacientes que fallecieron presentaban severo compromiso cardíaco y renal, y que habían sido diagnosticados en forma tardía por dichas afectaciones.⁽²⁰⁾ Este cambio, observado como la principal causa de muerte, responde posiblemente al advenimiento del tratamiento dialítico.^(20,24) Lo precedente puso en evidencia la relevancia y la frecuencia del compromiso renal en la EF, en pacientes de ambos sexos, como la principal causa de muerte en la etapa previa a la aparición de las terapias de reemplazo de función renal (TRFR) mediante diálisis.⁽²⁴⁻²⁵⁾

En la EF se produce depósito progresivo de Gb3 en el parénquima renal, desde etapas tempranas de la vida, en células tubulares, glomerulares (incluidos los podocitos), endoteliales y musculares lisas vasculares, demostrado por biopsia renal de pacientes afectados, aún sin manifestaciones clínicas de compromiso renal.^(11-12,14) Esto iniciaría otros mecanismos secundarios de injuria, algunos de ellos comunes a otros tejidos, y otros específicos del tejido renal, con el consecuente desarrollo de atrofia tubular, esclerosis glomerular y fibrosis intersticial en etapas avanzadas.^(1,25-27) En el mecanismo fisiopatogénico del compromiso renal por EF, tiene un rol fundamental la lesión podocitaria temprana, iniciándose con alteraciones de los procesos pediculares, marcador histológico

prealbuminúrico^(14,28) y potencialmente reversible con tratamientos específicos, la posterior podocituria y, finalmente, la podocitopenia con sus consecuencias.^(26,29)

Clínicamente, los primeros hallazgos de compromiso renal comienzan en la niñez o adolescencia, presentándose más comúnmente como microalbuminuria, posteriormente, el proceso evoluciona a proteinuria y deterioro progresivo de la función renal, con un descenso anual del filtrado glomerular (FG), más acentuado en varones que en mujeres afectadas y, en ambos géneros, más pronunciado que en la población general.^(1,18)

Sin tratamiento, los varones afectados evolucionan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT), requiriendo TRFR alrededor de la cuarta década de la vida.^(18,30-31) Los pacientes con proteinuria mayor a 1 gr/24 horas y FG menor a 60 ml/min tienen una progresión más rápida, siendo ambos datos indicadores de peor pronóstico nefrológico, reconocido por expertos.⁽³²⁾

BIOMARCADORES DE NEFROPATÍA POR ENFERMEDAD DE FABRY

La proteinuria (o albuminuria) y el FG estimado por fórmulas que utilizan creatinina plasmática, son los biomarcadores más ampliamente utilizados de nefropatía por EF. La albuminuria es el indicador de compromiso renal más temprano disponible por métodos no invasivos y ha sido propuesto como marcador de respuesta al tratamiento.^(1,23,33) Sin embargo, existe evidencia de que los cambios moleculares e histológicos en la barrera de filtración glomerular preceden a la aparición de la proteinuria y que esta ocurre con daño glomerular establecido.^(11-13,28)

Los cambios histológicos prealbuminúricos pueden ser observados en muestras de tejido renal obtenido por biopsia renal transcutánea, método invasivo que, si bien ha demostrado algún grado de seguridad, continúa siendo motivo de controversia, tanto en la nefropatía por EF como de otra etiología. Por lo antedicho, se plantea

la necesidad de disponer de biomarcadores de nefropatía por EF que sean sensibles, específicos, precoces, no invasivos, predictivos, indicativos del lugar de la lesión, pronósticos, “costo-efectivos” y aplicables en la práctica médica habitual. Esto permitirá detectar los mecanismos de injuria renal en sus estadios más precoces, previamente a los cambios histológicos irreversibles, como la fibrosis renal.⁽³⁴⁾

NUEVOS BIOMARCADORES PROPUESTOS

Biomarcadores de daño histológico

La obtención de muestras de tejido renal, a través de biopsia renal, ha permitido observar cambios histológicos precoces en pacientes sin albuminuria patológica.⁽¹¹⁻¹⁵⁾ Estos consisten en inclusiones intracelulares de Gb3, borramiento de los pies podocitarios, vasculopatía, fibrosis tubulointersticial y glomeruloesclerosis.^(11-15,26,28) Los trabajos de Tøndel *et al.*, en pacientes jóvenes no albuminúricos, permitieron observar que existen lesiones del podocito en ausencia de fibrosis tubulointersticial, en etapas iniciales de la nefropatía por EF.^(11,13-14) Estos hallazgos permitieron el enfoque de la nefropatía por EF como una podocitopatía, similar a otras nefropatías proteinúricas.

La fibrosis tisular es el parámetro que mejor se correlaciona con la progresión de la ERC de cualquier causa. Los hallazgos histológicos permitirían brindar una estimación del pronóstico, de manera similar a otras nefropatías, según la cuantificación de las lesiones tisulares fibróticas.^(26,35) Además de su utilidad como biomarcador de daño renal temprano, ha permitido observar la diferente respuesta terapéutica de diversas estirpes celulares renales.^(13,36)

Biomarcadores de función renal

Tøndel *et al.* reportaron que la fórmula de Schwartz abreviada (2009) se ajusta con mayor precisión que la fórmula de Schwartz original (1976) a los métodos *gold standard*, como el uso de iohexol y 51 Cr-EDTA para la estimación del

FG en niños con EF.⁽³⁷⁾

Feriozzi *et al.* describieron una mayor sensibilidad para detectar cambios precoces del FG, con el uso de las fórmulas que utilizan Cistatina C para la estimación del FG, comparadas con las que utilizan creatinina sérica para dicha estimación, en pacientes tratados con terapia de sustitución enzimática (TSE) durante su seguimiento longitudinal.⁽³⁸⁾ Cistatina C fue propuesta en 2011 por Torralba-Cabeza *et al.* como un biomarcador de mayor sensibilidad que la creatinina sérica y de disfunción renal en pacientes afectados con falla renal y cardíaca asociadas.⁽³⁹⁾

Lepedda *et al.*, a su vez, observaron una correlación entre bikunina urinaria y el grado de disfunción renal en pacientes afectados.⁽⁴⁰⁾

Biomarcadores de daño glomerular

Aguiar *et al.* describieron la utilidad de transferrina y colágeno tipo IV como estimadores de función glomerular, reportando un alto grado de correlación entre colágeno tipo IV y el FGe.⁽⁴¹⁾ Por otra parte, ambos biomarcadores se encontraron aumentados en pacientes con EF sin albuminuria patológica.⁽⁴¹⁾

La podocituria ha sido propuesta como biomarcador precoz de nefropatía por EF y de respuesta al tratamiento con TSE.⁽⁴²⁻⁴³⁾ Trimarchi *et al.* reportaron podocituria aumentada en un paciente joven afectado por EF sin albuminuria.⁽⁴²⁾ Posteriormente, informaron una mayor podocituria en pacientes no tratados, comparados con pacientes que recibieron TSE.⁽⁴³⁾

Fall *et al.* hallaron, de manera similar, podocituria aumentada en pacientes con EF en etapas tempranas de daño renal, incluso sin albuminuria patológica, y una correlación entre el grado de podocituria y la severidad de la nefropatía en pacientes afectados.⁽⁴⁴⁾

Biomarcadores de disfunción tubular

α 1-microglobulina, N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG) y alanina-amino-peptidasa (AAP) han sido propuestos por Aguiar *et al.* como biomarcadores de disfunción tubular

renal en la EF. En su investigación hallaron una mayor sensibilidad para diagnosticar ERC, en comparación con los métodos habitualmente utilizados.⁽⁴¹⁾

Biomarcadores no invasivos de fibrosis renal

Ha sido informado que pacientes jóvenes con FG normal y albuminuria, leve o ausente, presentan un perfil de excreción urinaria de microRNAs indicativo de fibrosis renal.⁽¹⁶⁾ El perfil incluyó el estudio de las familias de microRNAs regulados por la vía TGF- β -SMAD en enfermedad renal. En estos estudios se describió además que ciertas variables, relacionadas al fenotipo clásico de la EF (o Fabry tipo I), se correlacionan positivamente con la expresión urinaria de indicadores de fibrosis renal con significancia estadística.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Diagnóstico clínico y bioquímico

La demostración de una actividad enzimática deficiente de la α Gal-A en plasma o leucocitos es el método de laboratorio de referencia para realizar el diagnóstico de la EF.⁽¹⁻²⁾ En pacientes varones (hemigigotos), la demostración de una actividad α Gal-A disminuida es concluyente para el diagnóstico. Las mujeres (heterocigotas), en cambio, presentan variabilidad de la actividad enzimática, por lo que el dosaje de actividad α Gal-A puede resultar normal, aun en pacientes afectadas y, por lo tanto, existir falsos negativos con este método.⁽¹⁾ Por esta razón, se requiere el estudio genético con detección de la mutación patogénica para su diagnóstico.⁽¹⁻²⁾

Diagnóstico molecular

Las mutaciones consideradas patogénicas son aquellas que condicionan una elevada probabilidad de causar la EF. El análisis habitual del gen GLA consiste en la secuenciación de las regiones codificantes y de las uniones intrón-exón. De esta manera, se logran detectar la gran mayoría de las mutaciones causantes de la EF con los estudios moleculares solicitados de rutina.

Un pequeño número de mutaciones, en general grandes duplicaciones o inversiones exónicas o mutaciones intrónicas, pueden requerir procedimientos más complejos (por ejemplo: estudios de ARNm) para su identificación.⁽¹⁾

En la actualidad, debido a las nuevas alternativas terapéuticas disponibles, tiene interés conocer si la variante patogénica causante de la EF detectada es “amenable” (respondedora), es decir, si se encuentra dentro del grupo de las mutaciones que originan un defecto en la α Gal-A, posible de corregir con chaperonas farmacológicas.⁽⁴⁵⁾ De las más de mil mutaciones del gen GLA conocidas y asociadas a la EF, se estima que entre el 35 al 50% son “amenable”.⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾ Para cada mutación del gen GLA, la condición de ser “amenable” o no, se define por un test validado que consiste en un ensayo de farmacocinética *in vitro*,⁽⁴⁸⁾ que utiliza una línea de células HEK 293 (*human embryonic kidney*) transfectadas por plásmidos que contienen ADN con mutaciones individuales del gen GLA.⁽⁴⁸⁾ En el mencionado ensayo se define la condición de mutación “amenable” cuando una mutación del gen GLA traduce una secuencia proteica α Gal-A que desarrolla un incremento mayor o igual a 1.2 campos la actividad enzimática respecto de la basal, o bien, un incremento absoluto de la actividad enzimática mayor o igual al 3% en presencia de 10 μ mol/l de Migalastat.⁽⁴⁸⁾

El test que utiliza la línea HEK 293 tiene una validación de mayor consistencia, precisión, rigor y control de calidad que el que utilizaba, previamente, la línea HEK.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ El ensayo es aplicable tanto en varones como en mujeres, de cualquier edad, y solo se limita a conocer la “amenabilidad” de una mutación, no así a predecir el genotipo-fenotipo ni la patogenicidad de una mutación del gen GLA.⁽⁴⁸⁾

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA POR ENFERMEDAD DE FABRY

Ha sido demostrada una correlación directa entre la edad del diagnóstico y la severidad de la nefropatía en pacientes afectados,⁽⁵¹⁾ por lo que el reconocimiento de las manifestaciones

clínicas y el tratamiento temprano son elementos principales para lograr objetivos terapéuticos adecuados.⁽²⁾

El enfoque terapéutico de la nefropatía por EF consiste en la administración de terapias específicas, junto a terapias coadyuvantes no específicas de nefroprotección, dirigidas por profesionales con experticia en el manejo de la EF, en trabajo multidisciplinario, con el objetivo de prevenir o enlentecer el daño tisular y la falla orgánica irreversible.⁽¹⁻²⁾

TERAPIAS ESPECÍFICAS

Terapia de sustitución enzimática

Su fundamento consiste en la administración de agalsidasa recombinante humana para sustituir la función enzimática deteriorada de la α Gal-A nativa defectuosa en los pacientes afectados.⁽¹⁾ Las formulaciones actualmente disponibles son las siguientes:

- agalsidasa alfa (Replagal®): aprobada en numerosos países desde 2001, para su administración en dosis de 0.2 mg/Kg de peso cada quince días por vía intravenosa.

- agalsidasa beta (Fabrazyme®): aprobada en Europa y también en los Estados Unidos por la FDA desde 2001, para su administración en dosis de 1 mg/Kg de peso cada quince días por vía intravenosa.

- agalsidasa beta (Fabagal®): aprobada desde 2014 en Corea del Sur, para su administración en dosis de 1 mg/Kg de peso cada quince días por vía intravenosa.

- agalsidasa beta (Fabagal®): aprobada desde 2014 en Corea del Sur.

- pegunigalsidasa alfa (Unigal): a la espera de aprobación para su administración en dosis de 1 mg/Kg vía intravenosa cada quince días.

Existe evidencia respecto a la seguridad y eficacia de agalsidasa alfa y beta derivada de estudios clínicos longitudinales.^(13,52-53,55) Su eficacia es mayor cuanto más tempranamente se inicie, debido a la imposibilidad de corregir la progresión en etapas avanzadas, cuando existen lesiones irreversibles como la fibrosis tisular.^(13,52-53,55) Las controversias respecto de las diferentes

modalidades de TSE no serán tratadas en el presente artículo por no ser el propósito del mismo.

CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas de Migalastat

Migalastat es un imino-azúcar de bajo peso molecular, análogo a un residuo galactosa terminal del Gb3, que se une de manera selectiva y reversible al sitio activo de formas alteradas de la α Gal-A producidas por mutaciones “amenables”.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ Esta unión ocurre en concentraciones subinhibitorias de Migalastat y logra estabilizar las formas de α Gal-A mutantes “amenables”.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ Esta estabilización de la molécula proteica de α Gal-A mutada, luego de su síntesis, permite el tráfico adecuado desde el núcleo celular hasta los lisosomas, evitando la retención y degradación en el retículo endoplásmico que, normalmente, ocurre con las formas mutadas de la α Gal-A en los pacientes afectados por mutaciones “amenables”.⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾

Una vez en los lisosomas, debido al PH ácido de la organela, Migalastat se disocia de la α Gal-A y la enzima, en presencia de altas concentraciones de sustrato acumulados anormalmente en los lisosomas, puede comenzar a catabolizar moléculas Gb3.^(56,58) Seguido a su disociación de la α Gal-A, Migalastat es rápidamente removido y excretado al medio extracelular.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Eficacia de Migalastat

En estudios preclínicos se demostró la eficacia de Migalastat para incrementar la actividad enzimática de formas mutadas de α Gal-A “amenables” y reducir los niveles de Gb3, tanto en linfocitos y fibroblastos de humanos como en ratones transgénicos afectados por mutaciones “amenables” del gen GLA.⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾

En el estudio de fase I, que incluyó sujetos sanos, se definió la dosis adecuada de Migalastat en 123 mg cada 48 horas por vía oral.⁽⁶²⁾ Posteriormente, los estudios de fase II, demostraron que 123 mg cada 48 horas vía por oral, resulta en: 1) incremento de la actividad enzimática α Gal-A en sangre, piel y tejido renal;

2) descenso de las concentraciones de Gb3 en orina, piel y tejido renal; 3) reducción de lyso-Gb3 en plasma de pacientes con EF afectados por mutaciones “amenables”.⁽⁶³⁻⁶⁴⁾

La eficacia de Migalastat en dosis de 123 mg cada 48 horas por vía oral, administrado a pacientes de 16 a 74 años de edad, con diagnóstico confirmado de EF y afectados por mutaciones “amenables” del gen GLA, deriva de dos estudios pivotaes, multicéntricos, randomizados de fase III: *FACET*⁽⁴⁹⁾ y *ATTRACT*.⁽⁴⁷⁾ En ambos estudios se reportó la seguridad y buena tolerancia a la chaperona farmacológica administrada por vía oral y su eficacia en comparación con las TSE sobre eventos renales, cardio y cerebrovasculares, además de la disminución de Lyso-Gb3 en plasma de pacientes con EF y mutaciones “amenables”.^(47,49)

Efectos de Migalastat sobre nefropatía por enfermedad de Fabry

En 2016, Germain *et al.* reportaron que 24 meses de tratamiento con Migalastat resultó en una mejoría de la caía anual del FG en pacientes con EF vs placebo (-0.30 ± 0.66 vs -1.51 ± 1.33 ml/min/1.73 m², respectivamente).⁽⁴⁹⁾ En el mismo estudio se demostró la reducción los depósitos de Gb3 en células capilares intersticiales y células glomerulares de biopsias renales, de pacientes que reciben Migalastat en comparación con placebo, y el beneficio de la administración de Migalastat en el grupo de pacientes que inicialmente habían recibido placebo.⁽⁴⁹⁾ Adicionalmente, el mismo estudio informó reducción de los niveles urinarios de Gb3 en pacientes afectados por EF, en comparación con pacientes que recibieron placebo.⁽⁴⁹⁾

Posteriormente, en 2017 Hughes *et al.* reportaron la eficacia comparativa de Migalastat en comparación con TSE en pacientes afectados por EF y mutaciones “amenables” en dieciocho meses de seguimiento. Los autores concluyeron que ambas terapias tienen efectos beneficiosos similares sobre la función renal. Informaron además que, los eventos renales, cardíacos y

cerebrovasculares ocurrieron en el 29% y el 44% de los pacientes que recibieron Migalastat y TSE respectivamente.⁽⁴⁷⁾

Mauer *et al.* demostraron en 2017, que seis meses de tratamiento con Migalastat resulta en la disminución de inclusiones de Gb3 en las diferentes estirpes de células renales y que, de manera significativa, esa disminución se correlaciona con disminución del tamaño del podocito, una célula relativamente resistente a los tratamientos específicos de la EF.⁽³⁶⁾ Este estudio incluyó pacientes varones con el fenotipo clásico de la EF, los cuales presentan compromiso renal temprano y severo en la historia natural de la EF y podrían ser beneficiados con la administración temprana de Migalastat.⁽³⁶⁾

PERSPECTIVAS FUTURAS

La chaperona farmacológica Migalastat representa una alternativa válida para el tratamiento específico de pacientes con EF mayores de 18 años, afectados por mutaciones “amenables” del gen GLA por su seguridad y eficacia demostrada.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
- 2) Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, *et al.* Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-27.
- 3) Perretta F, Antongiovanni N, Jaurretche S. Major organic involvement in women with Fabry disease in Argentina. *ScientificWorldJournal.* 2018; 2018: 6515613.
- 4) Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):206-16.

- 5) Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet.* 2010;47(4):217-22.
- 6) Barba Romero MA. Estudio de la enfermedad de Fabry en España y en Europa: afectación y análisis de la respuesta al tratamiento enzimático en las mujeres. Utilidad de un registro de enfermos [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Madrid: Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, 2013.
- 7) Jaurretche S. Mutación de novo en paciente adulto joven con compromiso neurológico, cardiológico y renal. *Rev Argent Med.* 2016;4(8):16-8.
- 8) Barbey F, Brakch N, Linhart A, Jeanrenaud X, Palecek T, Bultas J, *et al.* Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95(451):63-8.
- 9) 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 U S A.* 2008;105(8):2812-7.
- 10) Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, *et al.* Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1797-802.
- 11) Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):767-76.
- 12) Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C, *et al.* Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011;79(6):663-70.
- 13) Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, *et al.* Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):137-48.
- 14) Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG, *et al.* Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron.* 2015;129(1):16-21.
- 15) Perretta F, Antongiovanni N, Jaurretche S. Early renal involvement in a girl with classic Fabry disease. *Case Rep Nephrol.* 2017;2017:9543079.
- 16) Jaurretche S, Venera G, Antongiovanni N, Pérez GR. Urinary excretion of microRNAs in young Fabry disease patients with mild or absent nephropathy. *Open J Nephrol.* 2018;8:71-83.
- 17) Jaurretche S, Venera G, Antongiovanni N, Pérez GR. Urinary excretion profile of microRNAs related to renal fibrosis in Fabry disease patients. A pilot study. *Meta Gene.* 2019;19:212-8.
- 18) Jaurretche S, Pérez G, Antongiovanni N, Perretta F, Venera G. Variables associated with a urinary MicroRNAs excretion profile indicative of renal fibrosis in Fabry disease patients. *Int J Chronic Dis.* 2019;2019:4027606.
- 19) Jaurretche S, Pérez GR, Venera G. High Lyso-Gb3 plasma levels associated with decreased miR-29 and miR-200 urinary excretion in young non-albuminuric male patient with classic Fabry disease. *Case Rep Nephrol.* 2019;2019:4980942.
- 20) Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11(11):790-6.
- 21) Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1600-7.
- 22) Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:7.
- 23) Jaurretche S, Antongiovanni N, Perretta F. Prevalence of chronic kidney disease in Fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:41-3.
- 24) Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. En: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (eds.). *Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS* [Internet]. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11572/> (Consulta: 8/01/2020).
- 25) Jaurretche S, Cabrera G. Evaluación pre trasplante renal en el paciente con Enfermedad de Fabry. *Diál Traspl.* 2016;37(2): 9-17.
- 26) Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, *et al.*; all members of the International

- Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2168-77.
- 27) Rozenfeld P A, de los Angeles Bolla M, Quieto P, Pisani A, Feriozzi S, Neuman P, et al. Pathogenesis of Fabry nephropathy: the pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):132-41.
- 28) Becherucci F, Romagnani P. When foos come first: early signs of podocyte injury in Fabry nephropathy without proteinuria. *Nephron*. 2015;129(1):3-5.
- 29) Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Costales-Collaguazo C, Politei J, Stern A, et al. Increased urinary CD80 excretion and podocyturia in Fabry disease. *J Transl Med*. 2016;14(1):289.
- 30) Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2102-11.
- 31) Jaurretche S, Antongiovanni N, Perretta F. Enfermedad vascular en pacientes varones con enfermedad de Fabry en hemodiálisis: estudio de cohorte retrospectivo en Argentina. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2019;39(2):101-7.
- 32) Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2220-8.
- 33) Schiffmann R, Waldek S, Benigni A, Auray-Blais C. Biomarkers of Fabry disease nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):360-4.
- 34) Jaurretche S, Antongiovanni N, Perretta F. Nefropatía por enfermedad de Fabry. Rol del nefrólogo y variables clínicas asociadas al diagnóstico. *Nefrología (Madr)*. 2019;39(3):294-300.
- 35) Weidemann F, Sánchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orph J Rare Dis*. 2013;8(1):116.
- 36) Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, Castelli JP, Williams HN, Benjamin ER, et al. Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment. *J Med Genet*. 2017;54(11):781-6.
- 37) Tøndel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E. Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;25(5):1507-13.
- 38) Feriozzi S, Germain DP, Di RV, Legrand A, Ricci R, Barbey, F. Cystatin C as a marker of early changes of renal function in Fabry nephropathy. *J Nephrol*. 2007;20(4):437-43.
- 39) Torralba-Cabeza MA, Olivera S, Hughes DA, Pastores GM, Mateo RN, Pérez-Calvo JI. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3):301-7.
- 40) Lepedda AJ, Fancellu L, Zinellu E, De Muro P, Nieddu G, Deiana GA, et al. Urine bikunin as a marker of renal impairment in Fabry's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:205948.
- 41) Aguiar P, Azevedo O, Pinto R, Marino J, Baker R, Cardoso C, et al. New biomarkers defining a novel early stage of Fabry nephropathy: A diagnostic test study. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):162-9.
- 42) Trimarchi H, Canzonieri R, Muryan A, Schiel A, Araoz A, Forrester M, et al. Copious podocyturia without proteinuria and with normal renal function in a young adult with Fabry disease. *Case Rep Nephrol*. 2015;2015:257628.
- 43) Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Politei J, Stern A, Andrews J, et al. Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry adult patients. *J Nephrol*. 2016;29(6):791-7.
- 44) Fall B, Scott CR, Mauer M, Shankland S, Pippin J, Jefferson JA, et al. Urinary podocyte loss is increased in patients with Fabry disease and correlates with clinical severity of Fabry nephropathy. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168346.
- 45) McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: a review in Fabry disease. *Drugs*. 2019;79(5):543-54.
- 46) Tuttolomondo A, Simonetta I, Duro G, Pecoraro R, Miceli S, Colomba P, et al. Inter-familial and intra-familial phenotypic variability in three Sicilian families with Anderson-Fabry disease. *OncoTarget*. 2017;8(37):61415-24.
- 47) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month

- results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017;54(4):288-96.
- 48) Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, *et al.* The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med.* 2017;19(4):430-8.
- 49) 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.
- 50) Wu X, Katz E, Della Valle MC, Mascioli K, Flanagan JJ, Castelli JP, *et al.* A pharmacogenetic approach to identify mutant forms of alpha-galactosidase A that respond to a pharmacological chaperone for Fabry disease. *Hum Mutat.* 2011;32(8):965-77.
- 51) Jaurretche SP, Antongiovanni N, Perretta F. Direct correlation between age at diagnosis and severity of nephropathy in fabry disease patients. *Indian J Nephrol.* 2019;29(6):398.
- 52) Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, *et al.* A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):711-22.
- 53) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, *et al.* Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2743-9.
- 54) 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.
- 55) Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, *et al.* Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1547-57.
- 56) Fan J-Q, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal α -galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med.* 1999;5(1):112-5.
- 57) Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *Faseb J.* 2005;19(1):12-8.
- 58) Asano N, Ishii S, Kizu H, Ikeda K, Yasuda K, Kato A, *et al.* In vitro inhibition and intracellular enhancement of lysosomal alpha-galactosidase A activity in Fabry lymphoblasts by 1-deoxygalactonojirimycin and its derivatives. *Eur J Biochem.* 2000;267(13):4179-86.
- 59) Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B, *et al.* The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. *Mol Ther.* 2010;18(1):23-33.
- 60) Ishii S, Chang H-H, Yoshioka H, Shimada T, Mannen K, Higuchi Y, *et al.* Preclinical efficacy and safety of 1-deoxygalactonojirimycin in mice for Fabry disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;328(3):723-31.
- 61) Young-Gqamana B, Brignol N, Chang HH, Khanna R, Soska R, Fuller M, *et al.* Migalastat HCl reduces globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in Fabry transgenic mice and in the plasma of Fabry patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e57631.
- 62) Johnson FK, Mudd PN Jr, Bragat A, Adera M, Boudes P. Pharmacokinetics and safety of migalastat HCl and effects on agalsidase activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2(2):120-32.
- 63) Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Metha A, Nicholls K, Barisoni L, *et al.* Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on alphagalactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(91):1-11.
- 64) Giugliani R, Waldek S, Germain DP, Nicholls K, Bichet DG, Simosky JK, *et al.* A phase 2 study of migalastat hydrochloride in females with Fabry disease: selection of population, safety and pharmacodynamic effects. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):86-92.

Recibido: 17 de enero de 2020

Aceptación final: 9 de febrero de 2020

Dr. Sebastián Jaurretche

Cátedra de Biofísica y Fisiología Humana, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

e-mail: sebastianjaurretche@hotmail.com