

## Infección por SARS- Cov 2 en una paciente con enfermedad de Fabry tipo I embarazada

*SARS Cov-2 infection in a pregnant patient with Fabry's disease type I*

Jacobo José Villalobos Azuaje<sup>1</sup>, Carmen Schwaitzer<sup>2</sup>, Beatriz Tupaz<sup>3</sup>

### RESUMEN

La Enfermedad de Fabry (EF) [OMIM 301500] es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$  Gal), lo que genera la acumulación progresiva de globotriaosilceramida (Gb3)<sup>(2)</sup> principalmente en el endotelio vascular, produciendo una endotelio patía con importantes manifestaciones sistémicas.<sup>(3)</sup> Los factores para la enfermedad crítica por SARSCov-2 identificados en la población general se solapan con síntomas vistos en los pacientes adultos con EF. **Objetivo:** Reportar el caso de una paciente con EF tipo I que presentó infección por el virus SARS Cov-2 durante el tercer trimestre de gestación. **Resultados:** El embarazo evolucionó al término sin complicaciones cuya resolución fue cesárea segmentaria por distocia de dilatación, obteniendo producto único masculino en buenas condiciones generales, sin exacerbación de los síntomas de la EF; se mantuvo el esquema bimensual de TRE con agalsidasa B, en infusión domiciliaria. **Conclusión:** El embarazo puede evolucionar sin complicaciones en las pacientes con EF; que la terapia de reemplazo enzimático es segura durante el mismo, y a pesar de la vulnerabilidad de los pacientes con EF, la infección por SARS Cov-2 puede evolucionar de manera benigna.

### ABSTRACT

Aquí va el texto que falta: ABSTRACT Fabry's disease (EF) [OMIM 301500] is a lysosomal deposit disease, linked to an X chromosome, caused by the deficiency of the  $\alpha$ -galactosidase enzyme ( $\alpha$  gal), which generates the progressive accumulation of globotriaosylceramide (GB3)<sup>(2)</sup> mainly in vascular endothelium, producing endotheliopathy with important systemic manifestations<sup>(3)</sup>. The factors for critical disease by SARSCov-2, identified in the general population, overlap with symptoms seen in adult patients with EF. Objective: Report the case of a patient with EF type I who presented infection by the SARSCov-2 virus during the third pregnancy quarter. Results: Pregnancy evolved at term without complications; the resolution was segmental cesarean section due to dilatation dystocia, obtaining a single male product in good general conditions, without exacerbation of the symptoms of the EF; The bimonthly trend scheme was maintained with home infusion Agalsidase B. Conclusion: Pregnancy can evolve without complications in patients with EF; that enzymatic replacement therapy is safe during it, and despite the vulnerability of EF patients, SARS COV-2 infection can evolve in a benign way.

**Keywords:** Fabry disease; Pregnancy; Covid 19.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras y los errores innatos del metabolismo fueron

1) Nefrólogo. Hospital Regional de Antofagasta "Dr. Leonardo Guzmán". Chile

2) Médico jefe Consultorio Adosado a Especialidad. Hospital Regional de Antofagasta "Dr. Leonardo Guzmán". Chile

3) Ginecóloga. Hospital Regional de Antofagasta "Dr. Leonardo Guzmán". Chile

#### Correspondencia:

Jacobo José Villalobos Azuaje  
ORCID:  
0000-0002-1725-9524  
villazu@gmail.com

#### Financiamiento:

Ninguno.

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 28-11-2021

Corregido: 09-08-2022

Aceptado: 07-09-2022

incluidos en el grupo de condiciones consideradas como de extremado riesgo para presentar la COVID-19 severa. <sup>(1)</sup> La Enfermedad de Fabry (EF) [OMIM 301500] es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$  Gal), lo que genera la acumulación progresiva de globotriaosilceramida (Gb3) y glucoesfingolípidos relacionados (galabiosilceramida) en los lisosomas <sup>(2)</sup> principalmente del endotelio vascular, produciendo una endoteliopatía con importantes manifestaciones sistémicas <sup>(3)</sup>.

Al igual que los hombres, las mujeres con EF, no solamente son portadoras, dado que pueden experimentar dolor periférico, síntomas gastrointestinales, hipohidrosis, angioqueratomas y córnea verticilata, con compromiso de su calidad de vida, dependiendo en parte, del tipo de mutación, el nivel de actividad residual de  $\alpha$  Gal, y del patrón de inactivación del cromosoma X en varios órganos (lionización). Algunas mujeres pueden ser asintomáticas, mientras que otras tienen severa progresión de la enfermedad con complicaciones en órganos vitales reduciendo su expectativa de vida, <sup>(4)</sup> como es el desarrollo de proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular que puede evolucionar a enfermedad renal crónica a partir de la cuarta década de la vida <sup>(5)</sup>.

Los factores para la enfermedad crítica por SARS-Cov-2 identificados en la población general incluyen la mayor edad, sexo masculino y presencia de comorbilidades tales como: obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cerebrovascular (ECV), neumopatía crónica, cáncer, condición neurológica, condición de inmunocompromiso y tabaquismo. Algunas de estas condiciones se solapan con síntomas vistos en los pacientes adultos con EF, incluyendo complicaciones cardíacas, enfermedad renal, enfermedad pulmonar y enfermedad vascular cerebral. Los niveles plasmáticos de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), una molécula de adhesión celular que contribuye al reclutamiento de leucocitos dentro de la pared vascular, están significativamente elevados en los pacientes con EF, y el gen de VCAM-1 está sobre-expresado en los pulmones de pacientes con la COVID-19. Debido a que la COVID-19 resulta en distintas alteraciones vasculares en los pulmones, consistentes en daño endotelial severo

asociado con la presencia de virus intracelular, disrupción de las membranas celulares, trombosis con microangiopatía expandida e incremento de la angiogénesis, los pacientes afectados con EF clásicamente pueden tener riesgo particularmente elevado para el compromiso vascular por la COVID-19 <sup>(6)</sup>.

El sistema inmunológico se adapta durante el embarazo para permitir el crecimiento del feto semialogénico, resultando en una respuesta inmunológica alterada contra las infecciones durante el embarazo; <sup>(7)</sup> además, el embarazo es un estado procoagulante con aumento de la producción de trombina e incremento en la inflamación intravascular. Durante el embarazo, hay altos niveles de factores procoagulantes y fibrinolíticos circulantes, tal como la plasmina, y esta puede estar implicada en la patogénesis de la infección por SARS Cov-2. Las mujeres embarazadas tienen riesgo aumentado de eventos tromboembólicos con mortalidad asociada. Así, la mujer embarazada que presenta la COVID-19 puede tener factores de riesgo aditivos o sinérgicos para trombosis <sup>(7)</sup>.

Es escasa la data sobre las complicaciones de la EF durante el embarazo. Una revisión retrospectiva reportó datos de 41 mujeres (102 embarazos) y encontraron que no hubo complicaciones potencialmente mortales, pero sí de mayor tasa de proteinuria e HTA, mientras que no se observó en las pacientes con EF mayor incidencia de preeclampsia, DM gestacional, prematuridad, aborto y muerte intrauterina que en la población general. No se observó progresión de la enfermedad o complicaciones en las embarazadas que no recibían TRE <sup>(8)</sup>.

Nuestro objetivo es reportar el caso de una paciente con EF tipo I que presentó infección por el virus SARS Cov-2 durante el tercer trimestre de gestación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos presentados se obtuvieron de la revisión de la historia clínica de la paciente, perteneciente al Hospital Regional de Antofagasta (Chile). Se obtuvo la firma del Consentimiento Informado de la paciente para la publicación de este caso clínico, en resguardo de su identidad, y con un interés estrictamente científico.

Caso clínico. Paciente JEBO, 21 años de edad, natural de la ciudad de Antofagasta (Chile) que

presenta Enfermedad de Fabry Clásica o tipo 1 (EFC), diagnosticada por pesquisa familiar, mediante estudio molecular en el 2015; portadora de la mutación patogénica P259R, ubicada en el exón 5 del gen GLA; al momento del diagnóstico la paciente refería anhidrosis, acroparestesias que la obligaron a dejar la actividad deportiva, además de presentar dolor abdominal y episodios de diarrea intermitentes de forma crónica. Además, presentaba períodos de amenorrea secundaria a ovarios poliquísticos. Con esta mutación su padre desarrolló enfermedad renal crónica grado 5, actualmente en hemodiálisis, y su tío paterno es trasplantado renal, después de haber estado varios años en hemodiálisis.

Desde hace 5 años recibe terapia de reemplazo (TRE) con Agalsidasa B a la dosis de 1 mg/kg de peso cada 15 días. Actualmente participa del programa de infusión domiciliaria, con adecuada tolerancia al tratamiento, sin que se hayan reportado efectos adversos o de hipersensibilidad a la enzima exógena.

En enero 2021 fue hospitalizada en el Hospital Regional de Antofagasta a las 33 semanas de gestación, por presentar infección por SARS Cov-2, secundaria a contacto estrecho. Presentó anosmia y agusia durante una semana con

posterior recuperación ad integrum; durante su hospitalización se mantuvo en buenas condiciones generales. Concomitantemente presentó infección del tracto urinario con urocultivo negativo, sin pérdida de líquidos amniótico y con monitoreo fetal sin alteraciones. El embarazo evolucionó al término sin complicaciones cuya resolución fue cesárea segmentaria por distocia de dilatación, obteniendo producto único masculino en buenas condiciones generales, peso al nacer de 3,2 Kg, talla al nacer de 50 cms, APGAR 8 puntos al primer minuto y 10 puntos a los 5 minutos. La **Tabla 1** muestra que la paciente presentó hiperfiltración glomerular como respuesta fisiológica a la gestación, sin proteinuria en rango patológico.

La **Tabla 2** (pág. 328) muestra los signos vitales de la madre y el feto durante la hospitalización, y que, durante la misma, la paciente no presentó hipertensión arterial, manteniendo adecuada presión de perfusión renal. La saturación de oxígeno se mantuvo en rango de normalidad, lo que indica que no hubo compromiso en la hematosis en el contexto de infección por SARS Cov-2. Las variables fetales tales como latido cardíaco, dinámica uterina y movimientos fetales se mantuvieron dentro del rango de la normalidad.

**Tabla 1:** Niveles de creatinina sérica de la paciente durante el embarazo.

fecha	Creatinina (mg/dl)	Dcr (ml/min)	Prot/24H (mg/24H)	Diuresis (ml)
26/07/20	0.63			
22/09/20	0.41	179.03	64.80	800
26/10/20	0.46	267.3	114	1000
18/01/21	0.56			

**Dcr:** Depuración de creatinina en orina de 24 horas (ml/min)

**Prot/24H:** Proteinuria cuantificada en 24 horas (mg/24H)

## DISCUSIÓN

El caso que presentamos nos muestra una paciente con EFC en el tercer trimestre de gestación, con manifestaciones de infección por SARS Cov-2 no complicada confirmado por PCR, sin exacerbación de los síntomas de la EF; se mantuvo el esquema bimensual de TRE con agalsidasa B, ajustando la dosis de acuerdo con el peso corporal,

en programa de infusión domiciliaria, con adecuada tolerancia.

En la experiencia del Centro Nacional de Referencia para EF de Francia, 9 de 217 pacientes (4,2%) se infectaron con SARS CoV 2, incluyendo a 4 durante la primera ola (de marzo a mayo de 2020), y se recuperaron sin tratamiento específico excepto por una paciente que requirió 1 semana de

**Tabla 2**

fecha	EG	PAS	PAD	PAM	FC	FR	SatO <sub>2</sub>	T	LCF	DU	MF
18/01/21	34+2	114	56	75	95	20	99	36.3	130	1/10/25	+
19/01/21	34+3	95	50	64.9	80	21	98		150	(-)	+
21/01/21	34+4	95	48	63.6	86	16	97	36.8	150	2/10/25	+
22/01/21	34+5								133	1/10/25	+

**Referencias:****EG:** Edad gestacional (semanas más días).**PAS:** Presión arterial sistólica (mmHg)**PAD:** Presión arterial diastólica (mmHg)**PAM:** Presión arterial media (mmHg)**FC:** Frecuencia cardíaca materna (latidos por minuto)**FR:** Frecuencia respiratoria materna (respiraciones por minuto)**SatO<sub>2</sub>:** Saturación de oxígeno materna (%)**T:** Temperatura corporal materna (grados centígrados)**LCF:** Latidos cardíacos fetales (latidos por minuto)**DU:** Dinámica uterina por monitoreo fetal no estresante: número de contracciones uterinas en períodos de 10 minutos a lo largo de un período de 25 minutos.**MF:** Movimientos fetales presentes (+)

hospitalización y oxígeno terapia durante un período de deterioro transitorio de la función renal. Algunos síntomas de EF no complicada pueden exacerbarse por la COVID 19, como las acroparestesias, el dolor abdominal y/o diarrea, o la necesidad de hidratación parenteral <sup>(6)</sup>.

No se ha descripto progresión de la enfermedad de Fabry durante el embarazo en pacientes que reciben TRE. Por el contrario, se ha observado aumento de las acroparestesias y fatiga después de discontinuar la TRE, y la TRE sola, no empeora la proteinuria durante la gestación <sup>(8)</sup>.

Fernández P y col, señalan que Beck y col. sugirieron que la medicación puede ser segura durante el embarazo a la luz de la falta de efectos adversos para la madre y el recién nacido <sup>(9)</sup>. A pesar de que existe una potencial competencia entre SARS Cov-2 y agalsidasa al compartir un paso de fusión de la membrana para la entrada celular a través del receptor de manosa-6-fosfato (M6PR), megalina y sortilina, <sup>(6)</sup> la dosis de agalsidasa alfa y de agalsidasa beta se ha mantenido sin cambios durante el embarazo. No se han presentado complicaciones relacionadas con la TRE, o efectos negativos sobre la evolución del feto; <sup>(7)</sup> la terapia domiciliar parece ser la vía más efectiva para mantener el acceso a la terapia durante la pandemia de la COVID 19, cuando es posible <sup>(1)</sup>.

**CONCLUSIÓN**

Consideramos importante la presentación de este

caso, porque conforma una tríada clínica que tiene como sustrato fisiopatológico el endotelio, el cual está afectado por el embarazo, una condición enzimática congénita y una infección viral sobreañadida, en la que cada uno de los componentes de esta tríada puede afectar el desarrollo de las otras dos. Se contribuye con el concepto de que el embarazo puede evolucionar sin complicaciones en las pacientes con EF, que la terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa beta es segura durante el mismo, y que, a pesar de la vulnerabilidad de los pacientes con EF, la infección por SARS Cov-2 puede evolucionar de manera benigna. Recomendamos que el seguimiento de pacientes con esta complejidad fisiopatológica sea monitorizado constantemente con un equipo médico-asistencial multidisciplinario.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Politei J. *Fabry disease during the COVID-19 pandemic. Why and how treatment should be continued. Molecular Genetics and Metabolism.* 2020;130(4): 227-229.
- 2) Concolino D, Amicob L, Cappellin M.D, Cassinerio E, Contie M, Donatif M.A, et al. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. *Mol Genet Metab Rep* 2017;12: 85–91.
- 3) Villalobos J, Febres C, Finol H J, Colina V, Torres S. Efecto de Agalsidasa B sobre el músculo esquelético en pacientes con enfermedad de Fabry Clásica. *AVFT* 2018; 37(4)

- 4) Martins A M, Cabrera Gustavo, Molt F, Suárez-Obando F, Valdés R, Varas C, et al. The clinical profiles of female patients with Fabry disease in LatinAmerica: A Fabry Registry analysis of natural history data from169 patients based on enzyme replacement therapy status. *JIMD Reports*. 2019; 49:107–117.
- 5) Villalobos J, García CC, Politei J, Frabasil J, Colina V. Genotype-Phenotype Variations of Renal Complications in Fabry Disease Q279X Mutation. *J. inborn errors metab. screen*. 2020;8: e20200007 DOI: <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0007>.
- 6) Laney D, Germain D, Oliveira J, Burlina A, Cabrera G, Hong G, et al. Fabry disease and COVID-19: international expert recommendations for management based on real-world experience. *Clin Kidney J*. 2020; 13(6): 913–925.
- 7) Wastnedge E. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021; 101(1):303–318.
- 8) Madsen Ch, Christensen E, Nieken R, Mogensen H, Rasmussen A, Feldt U. Enzyme replacement therapy during pregnancy in Fabry patients. *JIMD Reports*. DOI 10.1007/8904.2018-129.
- 9) Fernández P, Fernández S, Gonzalez J, Fernández T, Fernández C, Fernández S. Enzyme replacement Therapy in Pregnant Women with Fabry Disease: A case Series. *JIMD Reports* 2019; 45:77-81.