

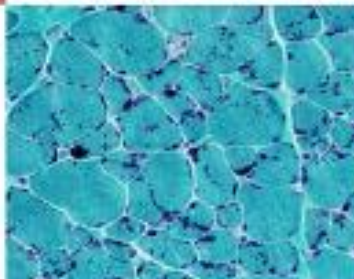
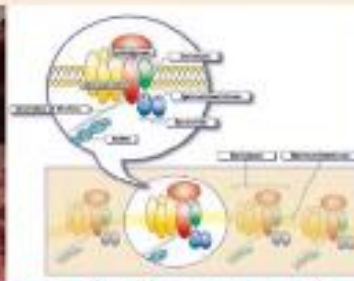


Hospital Universitario
Ramón y Cajal

Comunidad de Madrid



Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia (XII)



26 y 27 de Marzo de 2015

Salón de Actos. Planta 0 centro.
Hospital Universitario Ramón y Cajal

ENFERMEDAD DE FABRY

Dr. Antonio Guerreo Sola

Servicio de Neurología

Unidad de Enfermedades Neuromusculares

Hospital Clínico San Carlos

Madrid

Introducción

Enfermedades de Depósito Lisosomal (LSDs) son enfermedades de base genética resultado del depósito de material no degradado en los lisosomas

Colectivamente, LSDs se presentan en 1 / 1.500 – 7.000 nacidos vivos¹

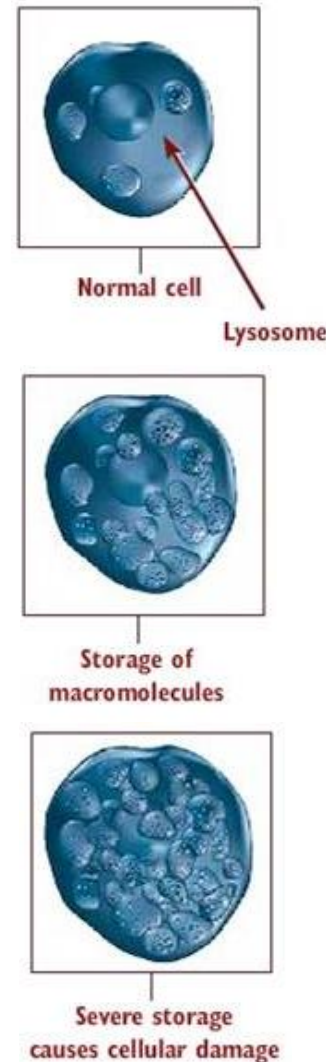
Todas LSDs son multisistémicas, progresivas y acortan esperanza de la vida

Se han identificado más de 50 LSDs

Mayoria AR

¿Qué son las enfermedades de depósito lisosomal?

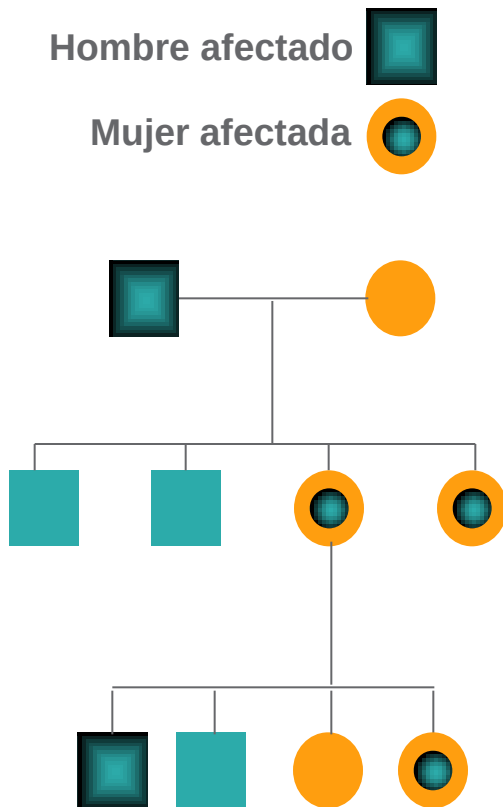
- En el interior de los LISOSOMAS, muchas macromoléculas son degradadas por enzimas específicos
- Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL, LSD) se manifiestan cuando un enzima falta o funciona inadecuadamente
- Las macromoléculas no degradadas se acumulan en el interior de los lisosomas, causando daño celular y disfunción tisular diversa



Enfermedad de Fabry

Herencia y Epidemiología

La enfermedad de Fabry es hereditaria, multisistémica, progresiva, modifica esperanza de vida y afecta tanto a hombres como a mujeres



Herencia ligada al cromosoma X

- Estimación de incidencia mundial: 1:40,000 y 1:60,000 varones¹ ; 1:20,000 mujeres²
- Sin embargo, la incidencia puede ser tal alta como 1 en 3,100 varones (estudio en recién nacidos)³
- Pan-étnica
- La afectación en mujeres puede ser tan grave como lo es en hombres⁴
- Comúnmente la enfermedad de Fabry afecta a varias generaciones

¹Desnick et al 2001, *Metabol Mol Bases Inherit Disease*:3733-74

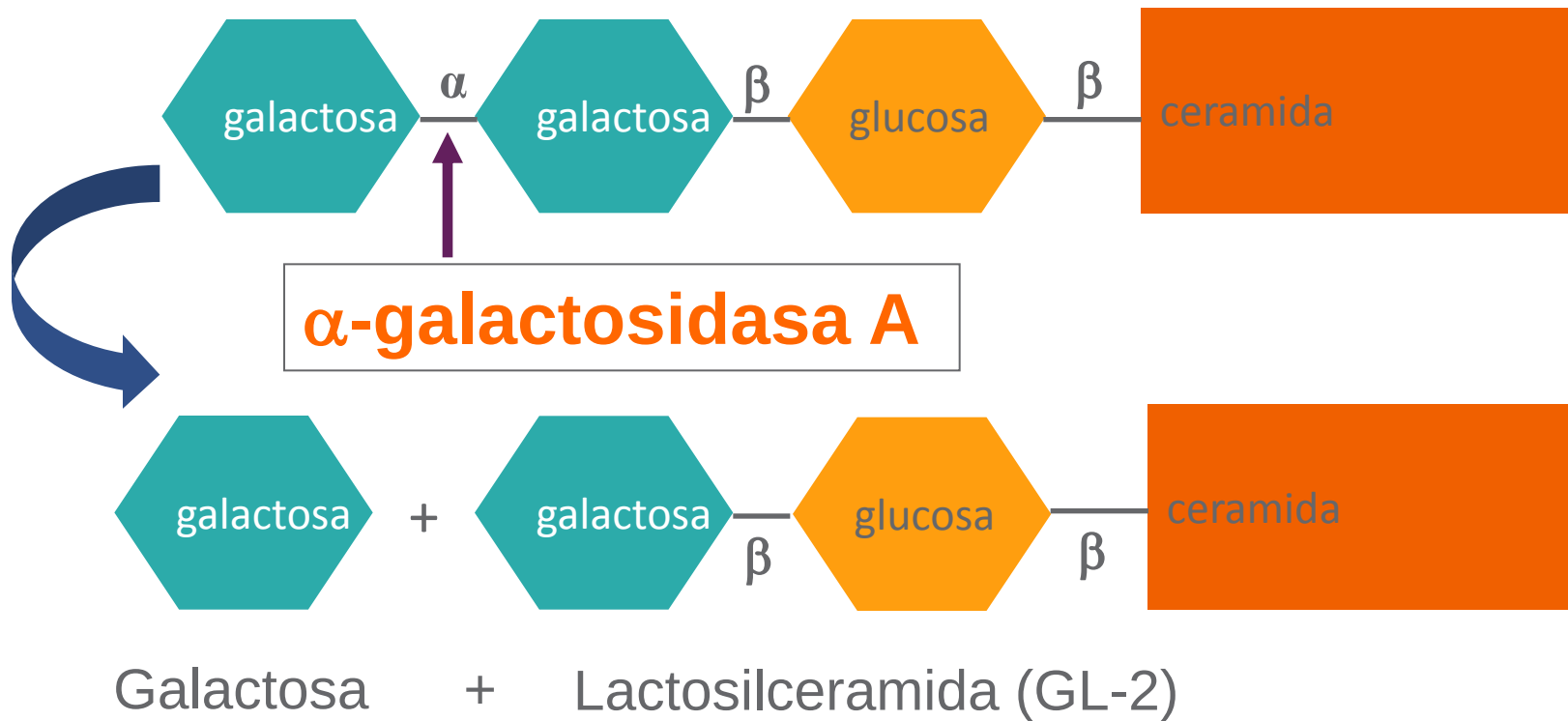
²Laney et al 2008, *J Genet Couns*:17:79-83

³Spada et al 2006, *Am J Hum Genet*:79:31-40

⁴Wilcox et al 2008, *Mol Genet Metab* ;93:112-28

Fisiopatología

Globotriaosilceramida (GL-3; Gb3)



¹Desnick et al 2001, *Metabol Mol Bases Inherit Disease*:3733-74

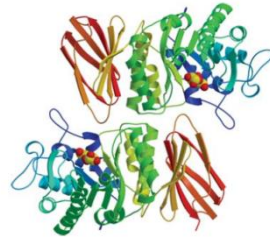
²Brady et al 1967, *NEJM*:276:1163-7

Fisiopatología

Defecto en el gen que codifica la α -galactosidasa (α -Gal A)^{1,2}



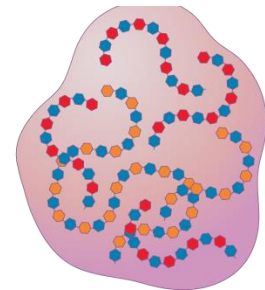
Enfermedad de Fabry: Actividad α -Gal deficiente / indetectable
(a menudo <1% de la actividad enzimática residual en los hombres)



Acumulación progresiva, multisistémica lisosómica de GL-3



Lisosoma Normal



Lisosoma saturado de GL-3

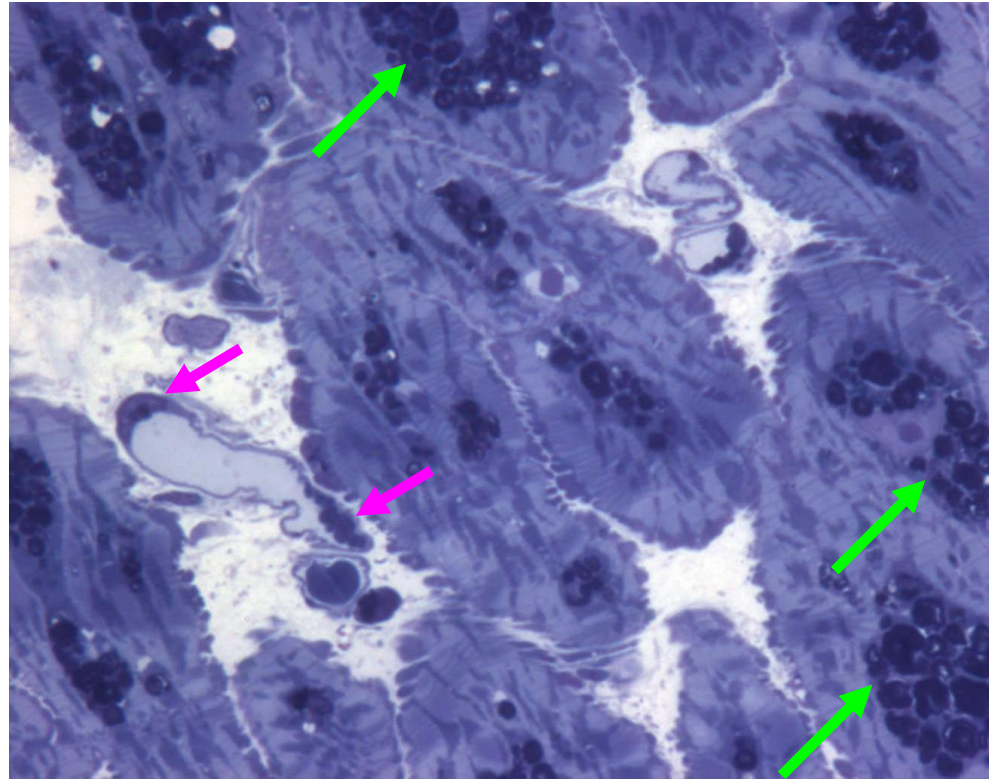
¹Desnick et al 2001, *Metabol Mol Bases Inherit Disease*:3733-74

²Brady et al 1967, *NEJM*;276:1163-7

Fisiopatología

Células afectadas por acumulación de GL-3

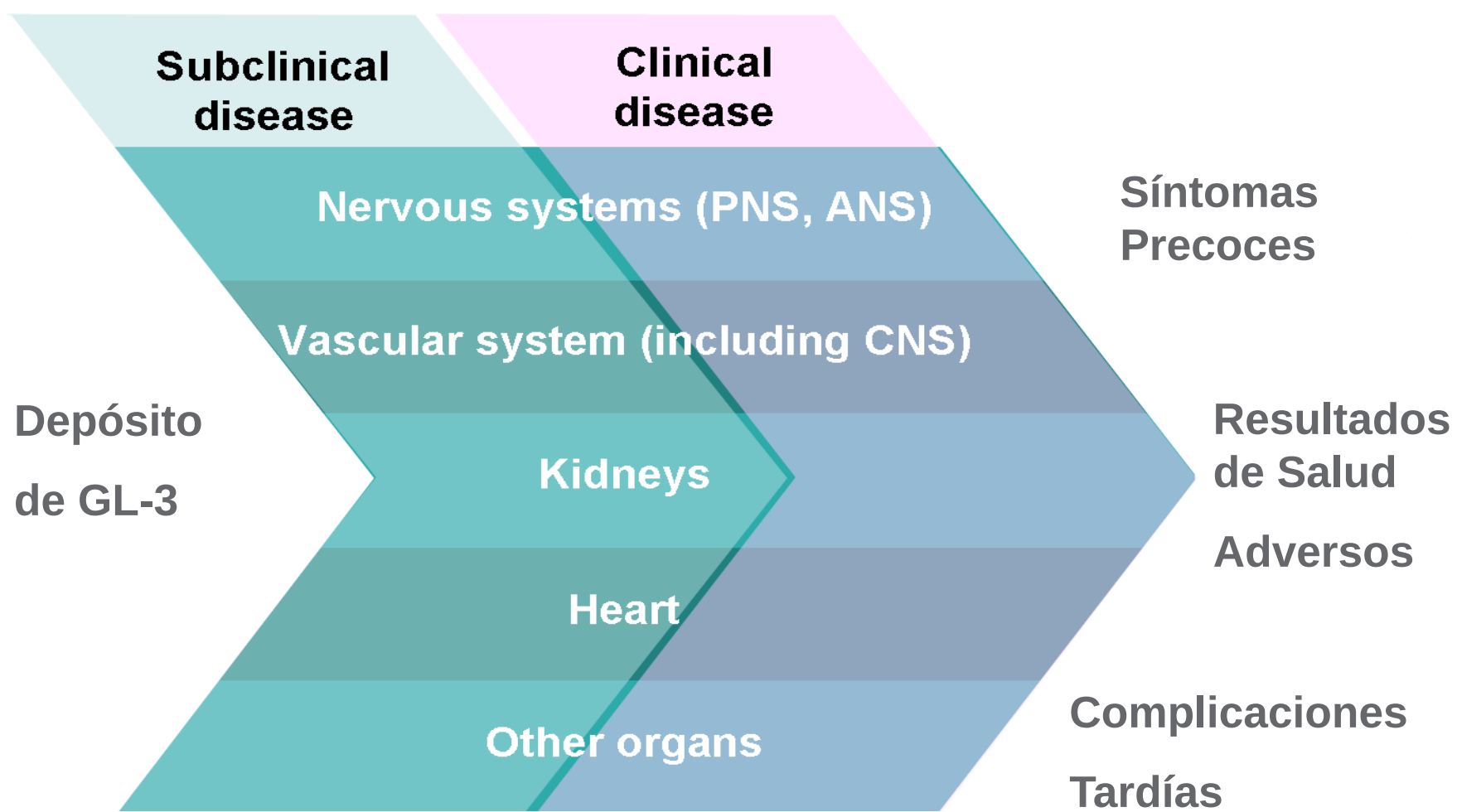
- Endotelio vascular y células de músculo liso
- Múltiples tipos celulares renales, podocitos incluidos
- Cardiomiocitos (fibrosis)
- Neuronas (GRD)
- Otros muchos tipos de células



Acumulación cardiaca de GL-3 en
Células endotelio vascular, y
cardiomiocitos

Imagen cortesía de B. Thurberg

La acumulación de GL-3 propicia un daño en cascada de los tejidos hacia el fallo orgánico



PNS, Sistema nervioso periférico
ANS, Sistema nervioso neurovegetativo
CNS, Sistema nervioso central

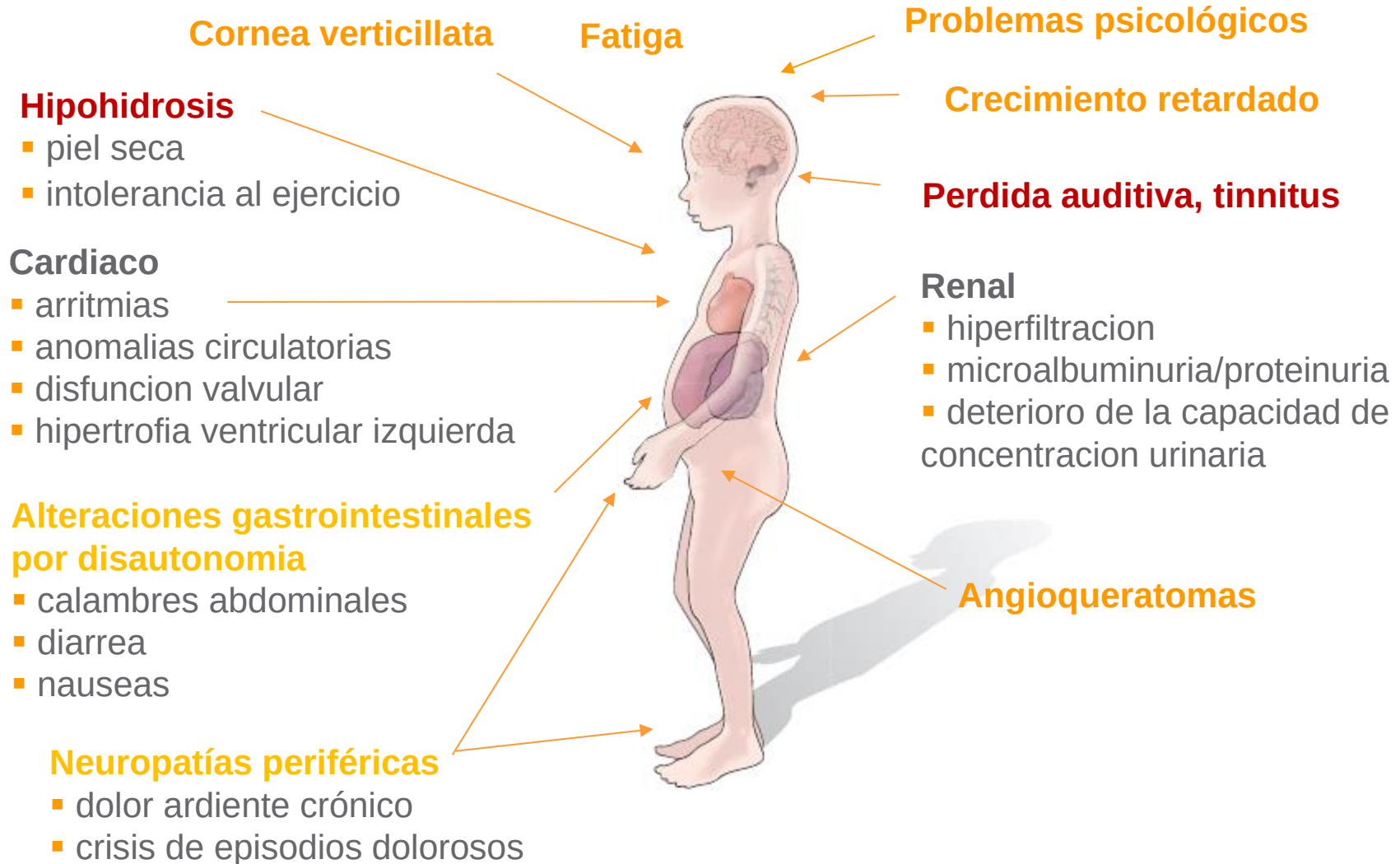
Wanner. *Clin Ther* 2007;29 Suppl A:S2-5

FORMAS CLINICAS DE LA EF

- FORMA CLASICA (VARONES, algunas mujeres)
 - Acroparestesias
 - Angiokeratoma
 - Opacidad corneal y del cristalino
 - Hipo/anhidrosis. Raramente hiperhidrosis
 - Síntomas gastrointestinales
 - Proteinuria.
 - Tardíamente: insuficiencia renal, ictus, cardiomiopatía ((hipertrofia, arritmias).
- FORMA NO CLASICA (algunas mujeres y varones con AE> 1%)
 - Pueden presentarse solo síntomas aislados
 - Variante cardíaca entre 6ª y 8ª décadas con hipertrofia ventricular izquierda , IM y/o cardiomiopatía y proteinuria sin IRC
 - Variante renal con IRC pero sin lesiones cutáneas ni dolor
- VARIANTES GENETICAS SIN EF

MANIFESTACIONES	CLASICA	V. CARDIACA	V. RENAL
Edad Inicio	4-8 años	> 25 años	> 40 años
Promedio exitus	41 años	>60 años	>60 años
Angiokeratoma	++	-	-
Acroparestesias	++	-/+	-
Hipo/anhidrosis	++	-/+	-
Opacidad cornea	+	-	-
Corazón	HVI/isquemia	HVI	HVI/cardiomiopatía
Cerebro	AIT/ictus	-	-
Riñón	IRC	IRC	Proteinuria
Actividad Enzima	< 1%	> 1%	>1%

Implicación de múltiples órganos en edad infantil



Signos y Síntomas Precoces

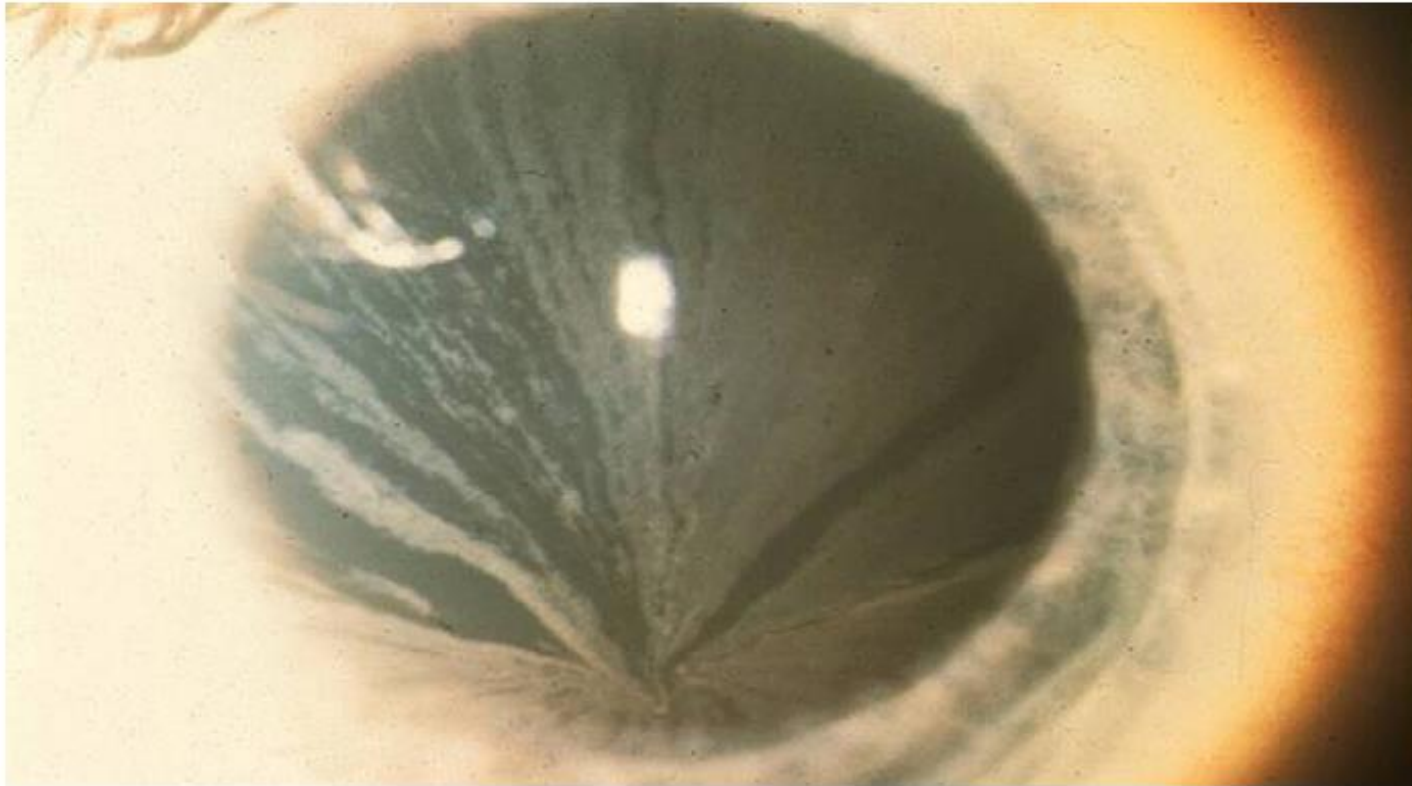
Angioqueratomas



- Lesiones vasculares de la piel color rojo-púrpura, que no blanquean a la presión
- Lo más común en la zona desde el ombligo hasta el muslo (“BAÑADOR”), a menudo también en las membranas mucosas .
- 66% varones y 33% mujeres

Signos y Síntomas Precoces

Depósitos Corneales

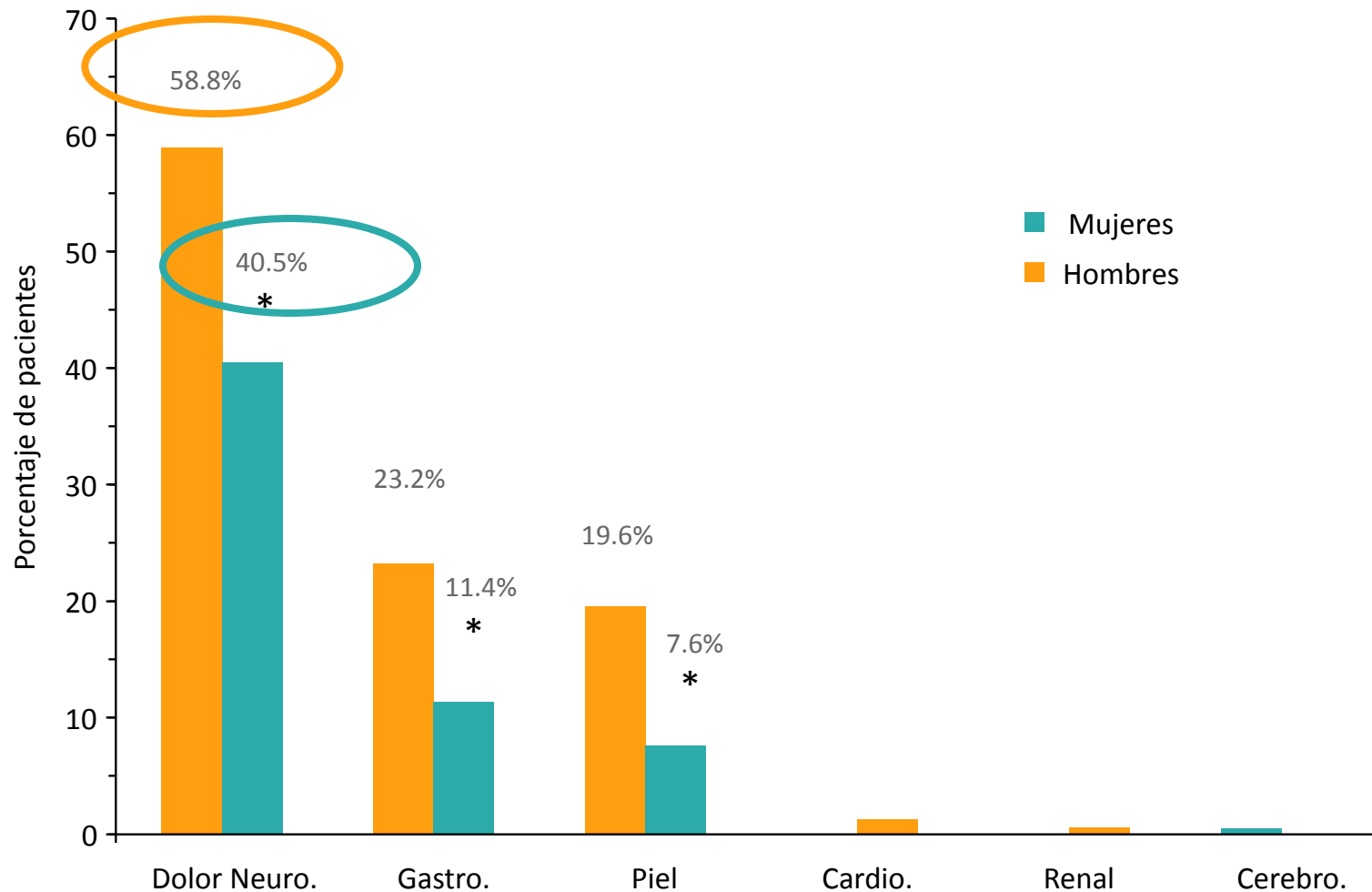


77% mujeres y 73% de varones
Cristalino 30% varones

Signos y síntomas tempranos

Registro de Fabry.

Dolor, problemas gastrointestinales y en la piel



* $p < 0,05$ test Fisher (indica diferencias entre porcentajes de hombres y mujeres según los síntomas reportados)

Signos y Síntomas Precoces:

Neuropatía de fibra fina. Dolor neuropático

Es uno de los primeros síntomas en la EF presente en el 70% de niños y adolescentes con EFC (edad promedio 9 años V y 16 M)

Dos tipos de DOLOR NEUROPÁTICO^{1,2}: por neuropatía de fibra fina longitud dependiente (simétrico con inicio en plantas de pies /manos).

- Quemazón crónico y dolor persistente
 - En las palmas de las manos y plantas de los pies
- Ataques recurrentes de dolor grave (“crisis de dolor”)
 - A menudo empieza en las manos / pies e irradia en sentido proximal
 - Puede presentarse a diario
 - Pueden iniciarse por un cambio brusco de temperatura corporal (ej. fiebre, estrés, actividad física (anhidrosis o hipohidrosis))
 - Puede ir acompañada de fiebre de origen desconocido.

PARESTESIAS (hormigueo sin dolor) son menos comunes

¹Schiffmann et al 2002, *Acta Paediatr Suppl*;91:48-52

²Torvin Moller et al 2007, *Nat Clin Pract Neurol*;3:95-106

Signos y Síntomas Precoces

Neuropatía de fibra fina. Disautonomía

LA DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO¹

- **Alteración de la motilidad gastrointestinal**

- Cólicos y diarrea postprandial más comunes

- **Hipohidrosis**

- También puede ser el resultado de la disfunción de las glándulas sudoríparas, debido a la acumulación de GL-3

- **Reducción de la formación de saliva y de lágrimas**

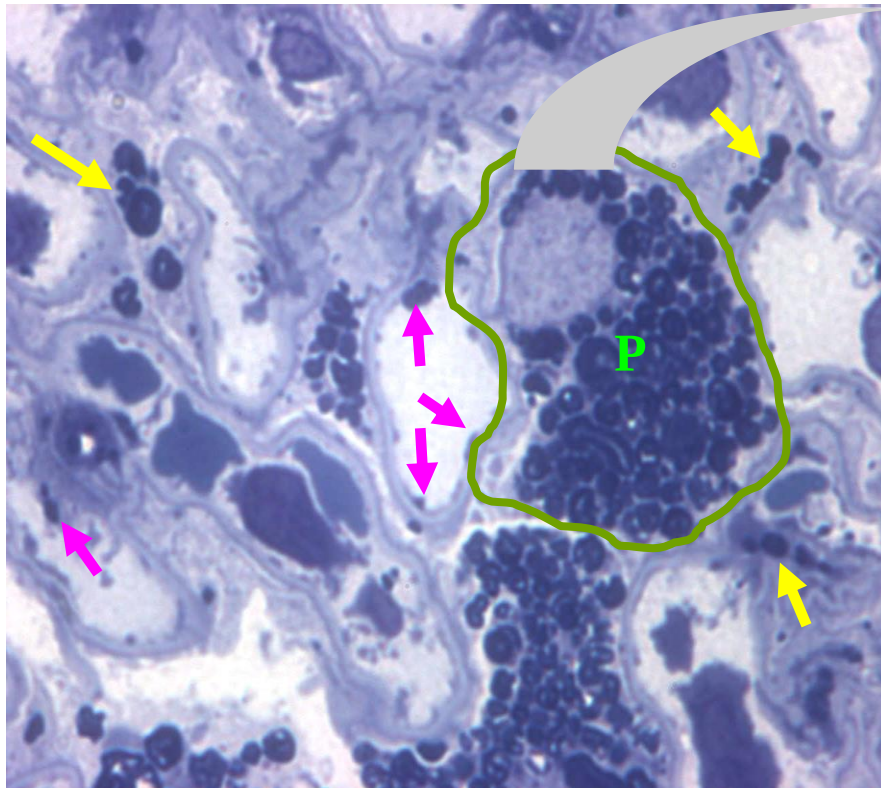
- **Reducción de control cardiovascular ortostático**

¹Cable et al 1982, *Neurology* ;32:498-502

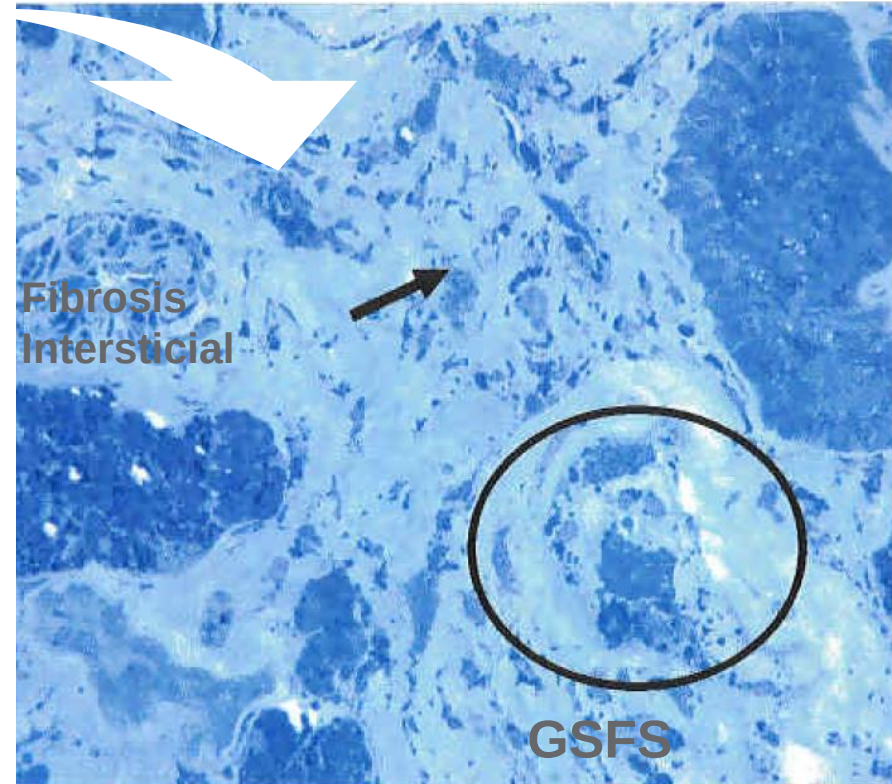
Signos y Síntomas Precoces

Manifestaciones Renales, varón de 19 años

La acumulación de GL-3 en riñón conduce a daños irreversibles



Acumulación GL-3 en células vasculares endoteliales (**P**), podocitos (→), células mesangiales (→)



GSFS, Glomerulosclerosis focal segmentaria

Images courtesy of B. Thurberg

Signos y síntomas precoces

Manifestaciones cardiacas

- **Afectación del nodo sinusal y el sistema circulatorio**

- Conducción AV anormal
(intervalo PR acortado)

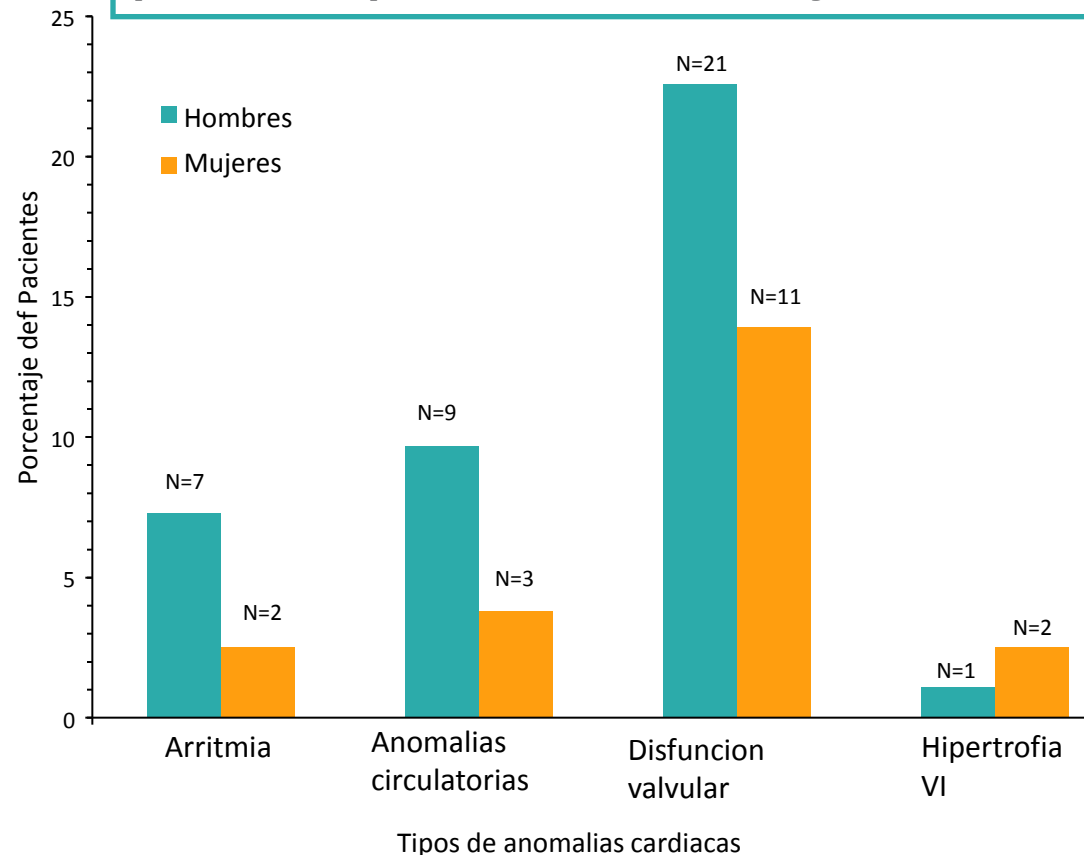
- Arritmias

- Bradicardia

- **Insuficiencia Valvular (moderada)**

- **Hipertrofia del ventrículo izquierdo**

Porcentajes de pacientes que presentan anomalías cardiacas del registro de pacientes pediátricos de Fabry¹



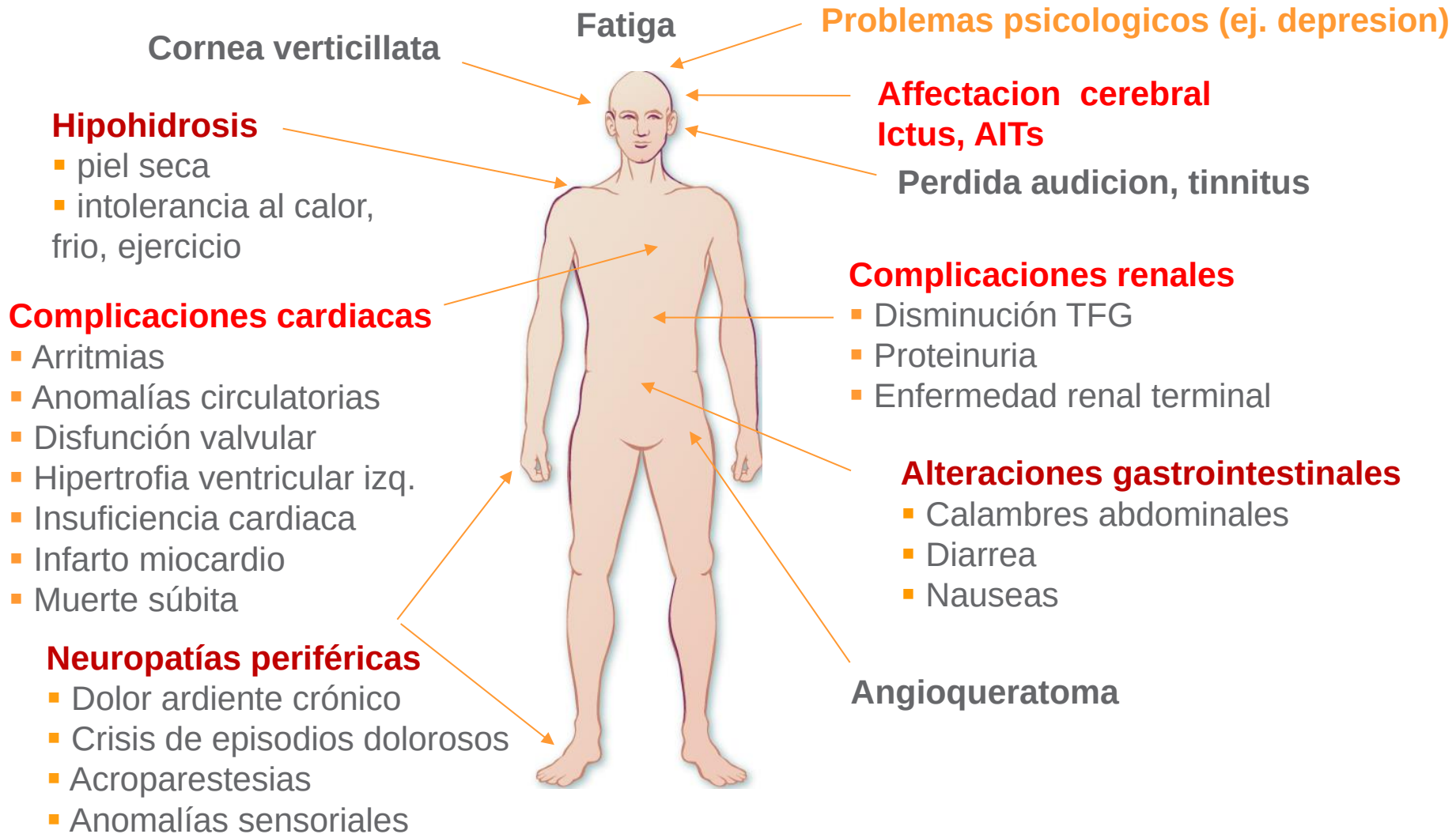
¹Hopkin et al. *Pediatr Res* 2008;64:550-5

²Kampmann et al. *Z Kardiol* 2002;91:786-95

³Linhart et al. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:15-20

Progression de la enfermedad de Fabry

Pacientes adultos (hombres y mujeres)



Progresion de la enfermedad de Fabry

Complicaciones renales

Glomerulosclerosis progresiva
Atrofia tubular
Fibrosis en tejidos renales

(Patente) Proteinuria
Disminución progresiva en GFR
Hipertensión
Estado final enferm. renales

¹Thurberg et al 2002, *Kidney Int* ;62:1933-46

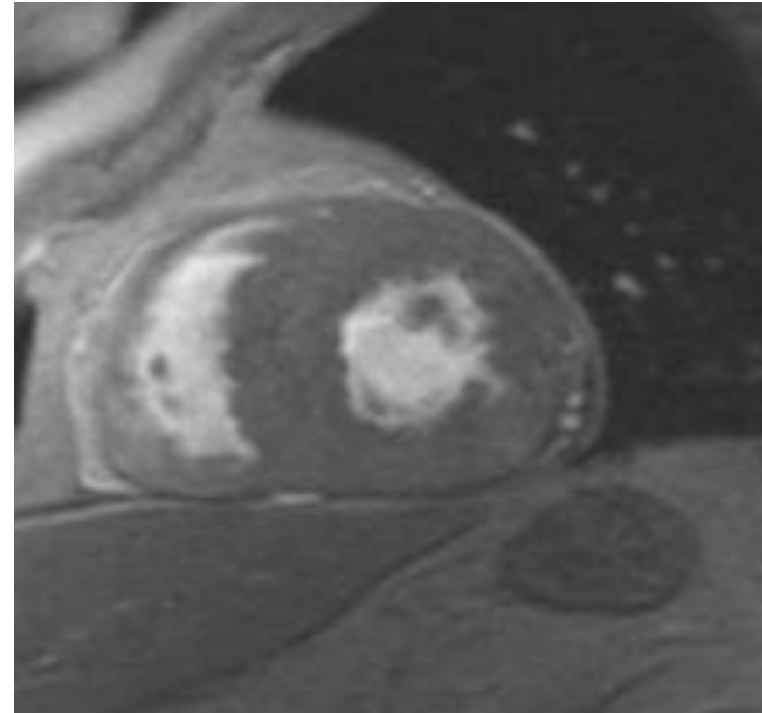
²Sessa et al 2001, *J Inherit Metab Dis* ;24:66-70

³Schiffmann et al 2009, *Nephrol Dial Transplant*;24:2102-11

Progresión de la enfermedad de Fabry

Complicaciones cardíacas

- **Anomalías circulatorias y arritmias potencialmente letales**
 - Acortamiento intervalo PR en estado inicial
 - Bloqueo AV en fases mas avanzadas
 - Alteración del ritmo cardiaco
 - Riesgo de muerte súbita
- **Hipertrofia ventricular izquierda (LVH)**
 - Disfunción diastólica
 - Puede derivar en fallo cardiaco
- **Deterioro de la capacidad de ejercicio**
- **Angina de pecho, infarto de miocardio**
- **Otros: enfermedad valvular, linfedema, trombosis**

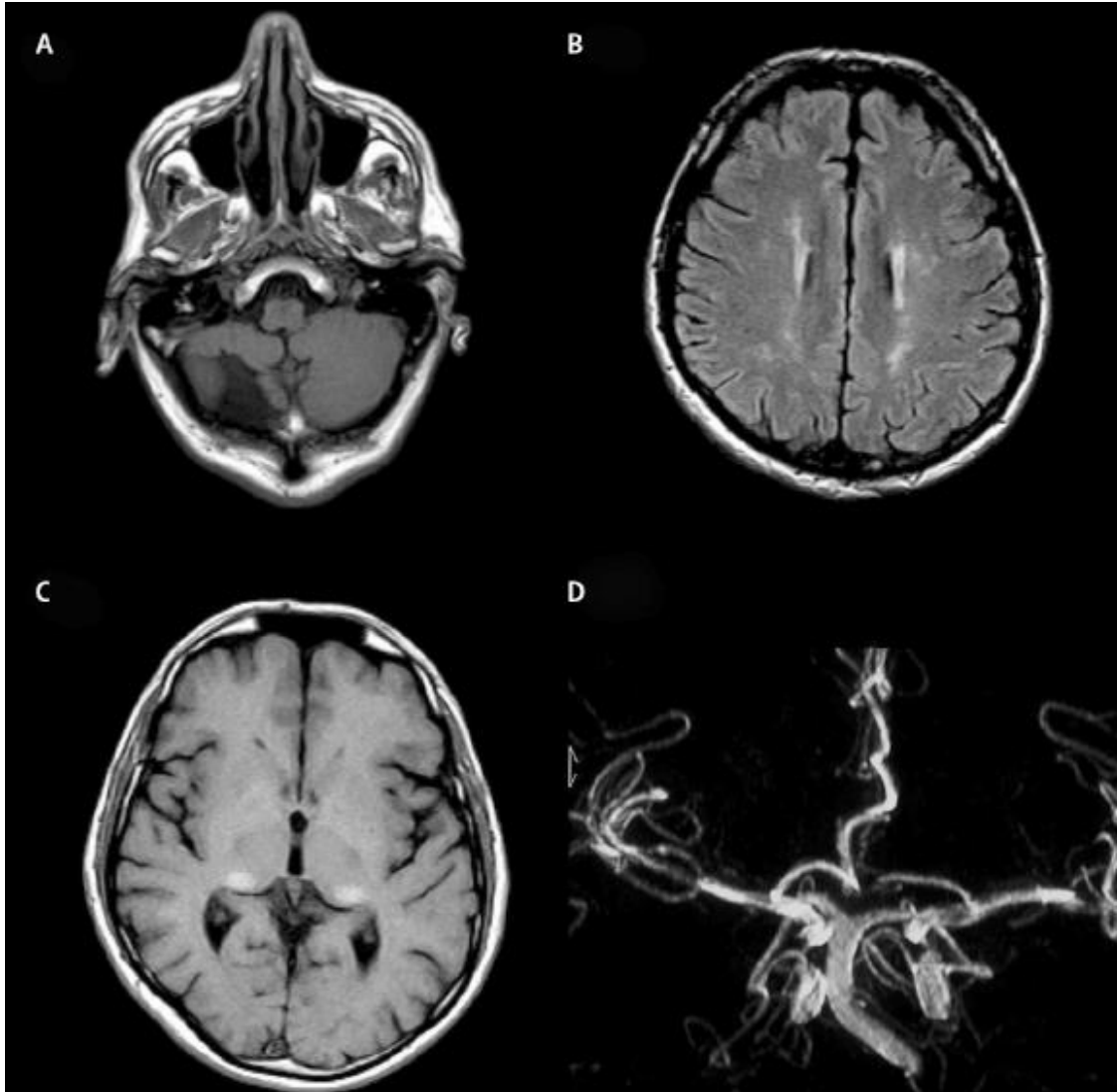


HVI en MRI

¹Schiffmann et al 2009, *NDT*; 24:2102-11
²Kampmann et al 2002, *Z Kardiol*;91:786-95
³Linhart et al 2002, *Acta Paediatr Suppl*;91:15-20

Progresión de la enfermedad de Fabry

Enfermedad vascular cerebral



A: Infarto cerebelar

B: Lesión sustancia blanca/gris

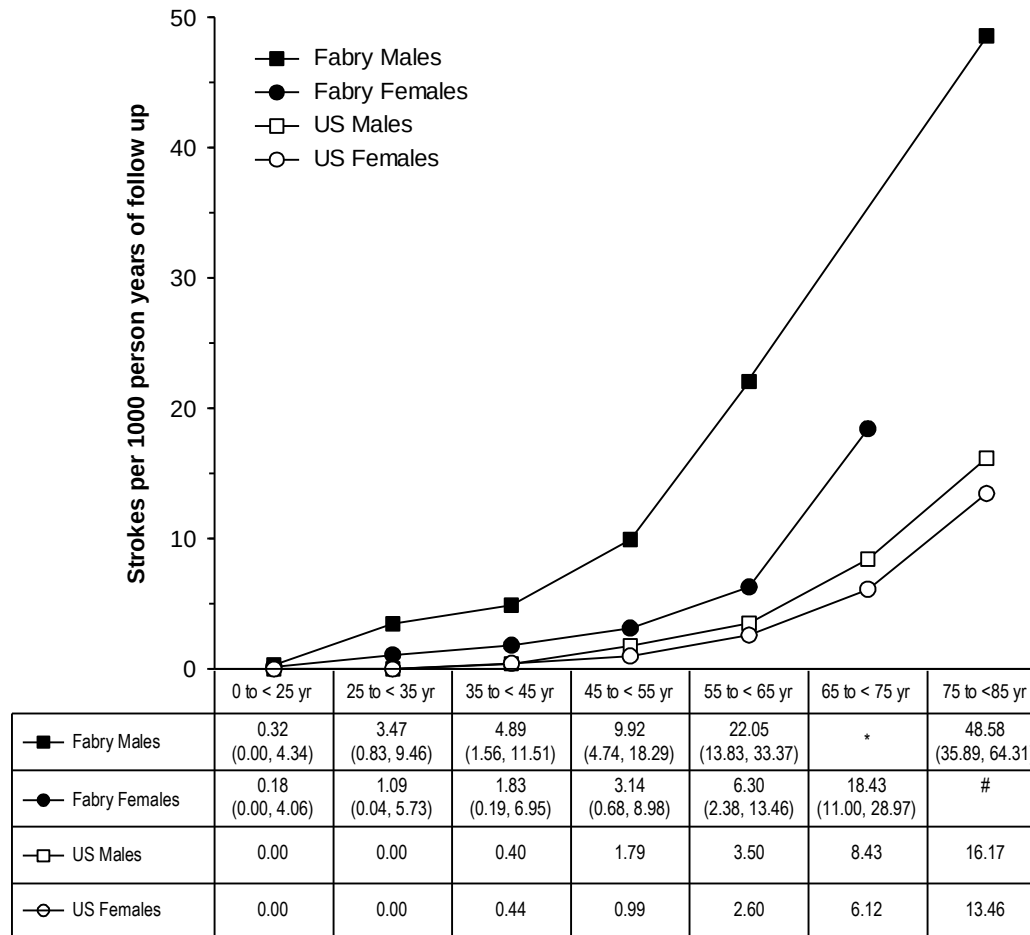
C: “Signos Pulvinares”
(secundarios a un aumento del flujo sanguíneo cerebral)

D: Vasos
tortuosos/dilatados

Meta-análisis de manifestaciones cerebrovasculares¹

- Presentes en un 13 % de casos
 - 15% varones
 - 11,5 % mujeres
- 53 pacientes (43 varones, 10 mujeres)
- La edad media a la aparición de los síntomas cerebrovasculares fue de 33,8 años en hombres y 40,3 en mujeres.
- Características angiográficas y patológicas comunes
- Los síntomas cerebrovasculares con frecuencia se repiten y auguran un mal pronóstico
 - Tasa de recurrencia del 76% en varones y 86% en mujeres

Incidencia de ictus en pacientes Fabry y en la población general (EE.UU.)



La tasa de incidencia de ictus fue significativamente mayor en comparación con la población general de los EE.UU. para todos los grupos de edad.

Enfermedad de Fabry e ictus criptogénico¹

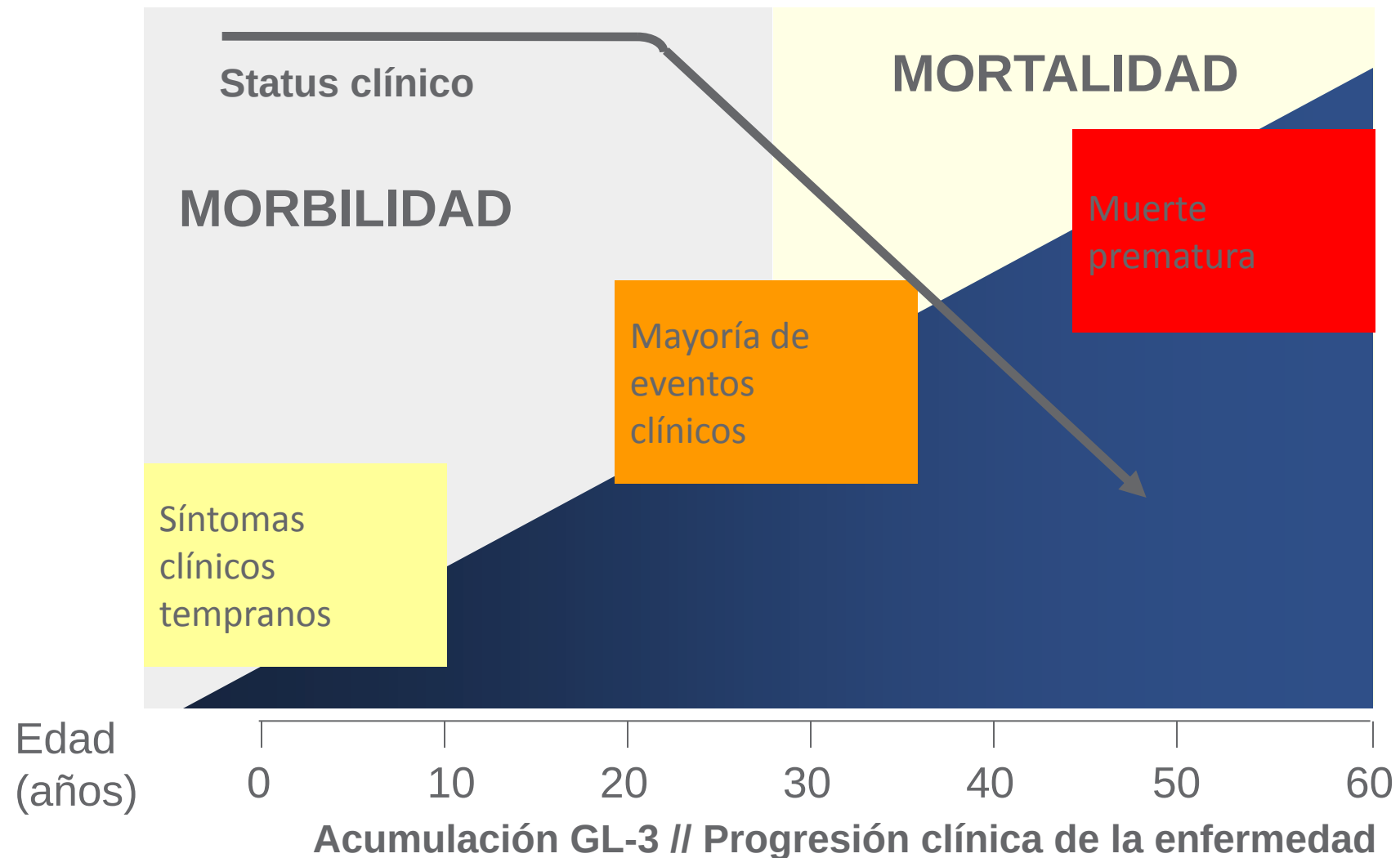
- Se estudiaron 721 pacientes con accidente cerebrovascular (432 varones, 289 mujeres), de edades comprendidas entre 18 y 55 años para enfermedad de Fabry
- Todos los tipos de accidente cerebrovascular, criptogénicos
- Se excluyeron pacientes con factores de riesgo comunes para ictus
 - Tabaquismo
 - Estenosis carótida significativa
 - Obesidad severa
 - Embolia cardiaca conocida
 - Coagulopatía identificada
 - Cualquier etiología de ACV determinada
- Se midió actividad de α -GAL plasmática en todos los pacientes
 - Análisis genético gen GLA en pacientes con bajos niveles de α -GAL

Enfermedad de Fabry e ictus criptogénico¹

Resultados del estudio

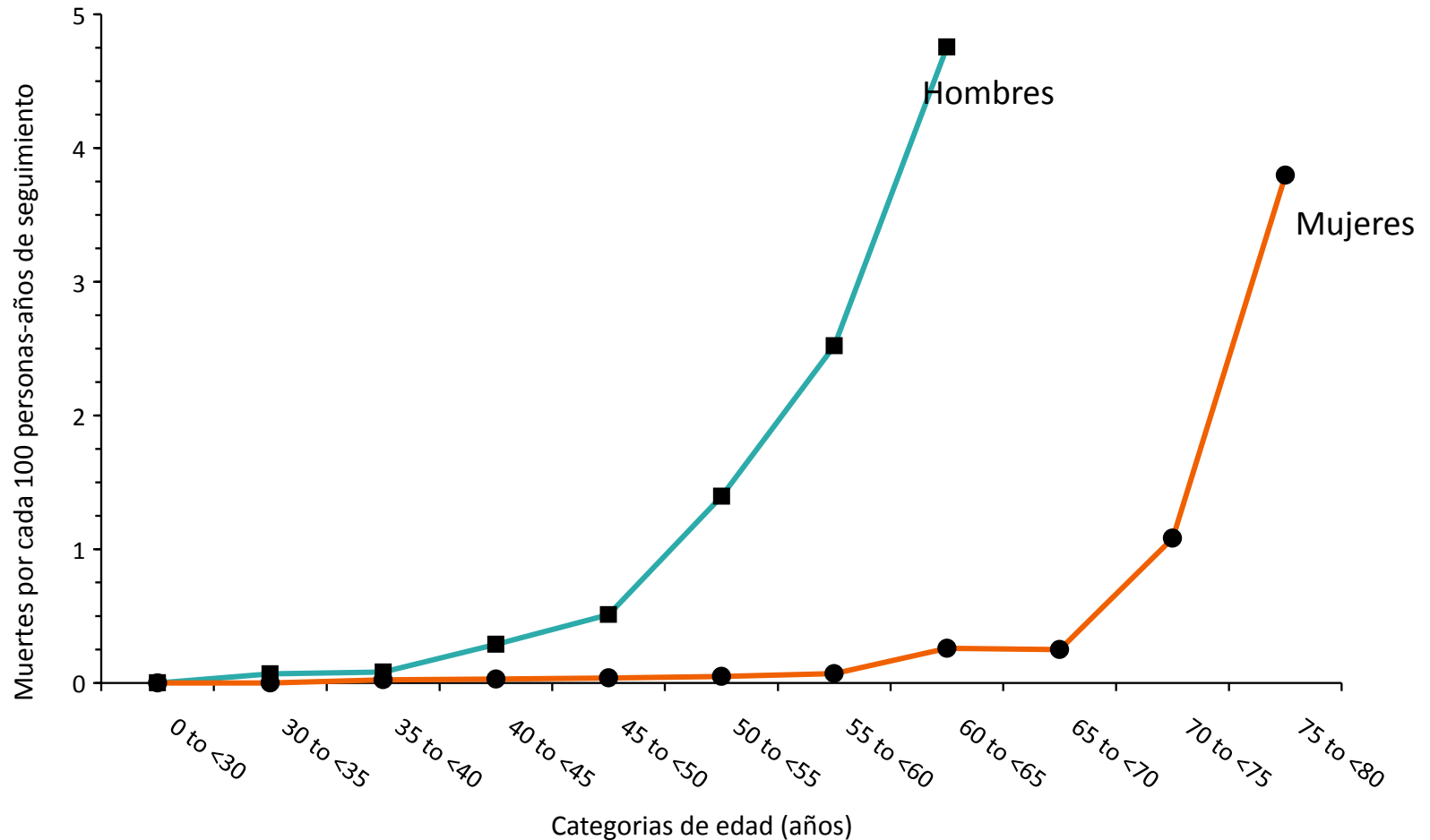
- 21 varones (4,9%) y 7 mujeres (2,4%) tenían una mutación de α -GAL biológicamente significativa
- La edad media de inicio de síntomas de la enfermedad cerebrovascular sintomática fue 38,4 años en varones y 40,3 años en las mujeres
- El resultado se correspondía con una incidencia de 1,2% en todos los pacientes jóvenes con ictus
- *La enfermedad de Fabry debería considerarse en todos los casos de ACV no explicado en pacientes jóvenes*

Progresión de la enfermedad de Fabry a eventos clínicos y muerte prematura



Esperanza de vida

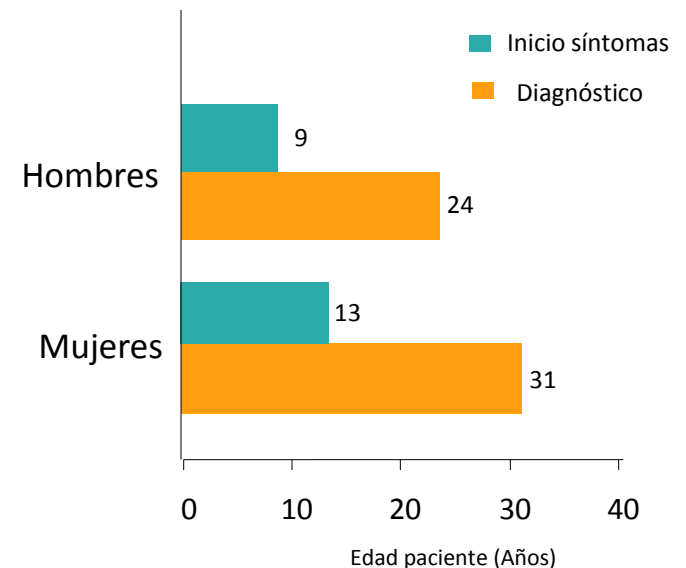
Esperanza de vida en el Registro de Pacientes Fabry



Diagnóstico de la enfermedad de Fabry

- Los pacientes suelen derivarse a varios especialistas antes del diagnóstico definitivo¹
- Diagnósticos erróneos o retrasos son comunes, lo que conduce a un deterioro mayor y un comienzo tardío de terapia
- Ante una sospecha clínica de enfermedad de Fabry, las pruebas de laboratorio son sencillas y están disponibles²:
 - **Actividad enzimática α -Galactosidasa en leucocitos, gota de sangre seca (DBS)**
 - **Análisis molecular del gen GLA (α -gal A)**

Intervalo entre inicio de los síntomas y el diagnóstico de Fabry³



¹Desnick et al 2003, *Ann Intern Med*;138:338-46

²Oqvist et al 2009; *NDT*; 24:1736-43

³Wilcox et al 2008; *Mol Genet Metab*; 93:112-28

Diagnósticos erróneos mas comunes

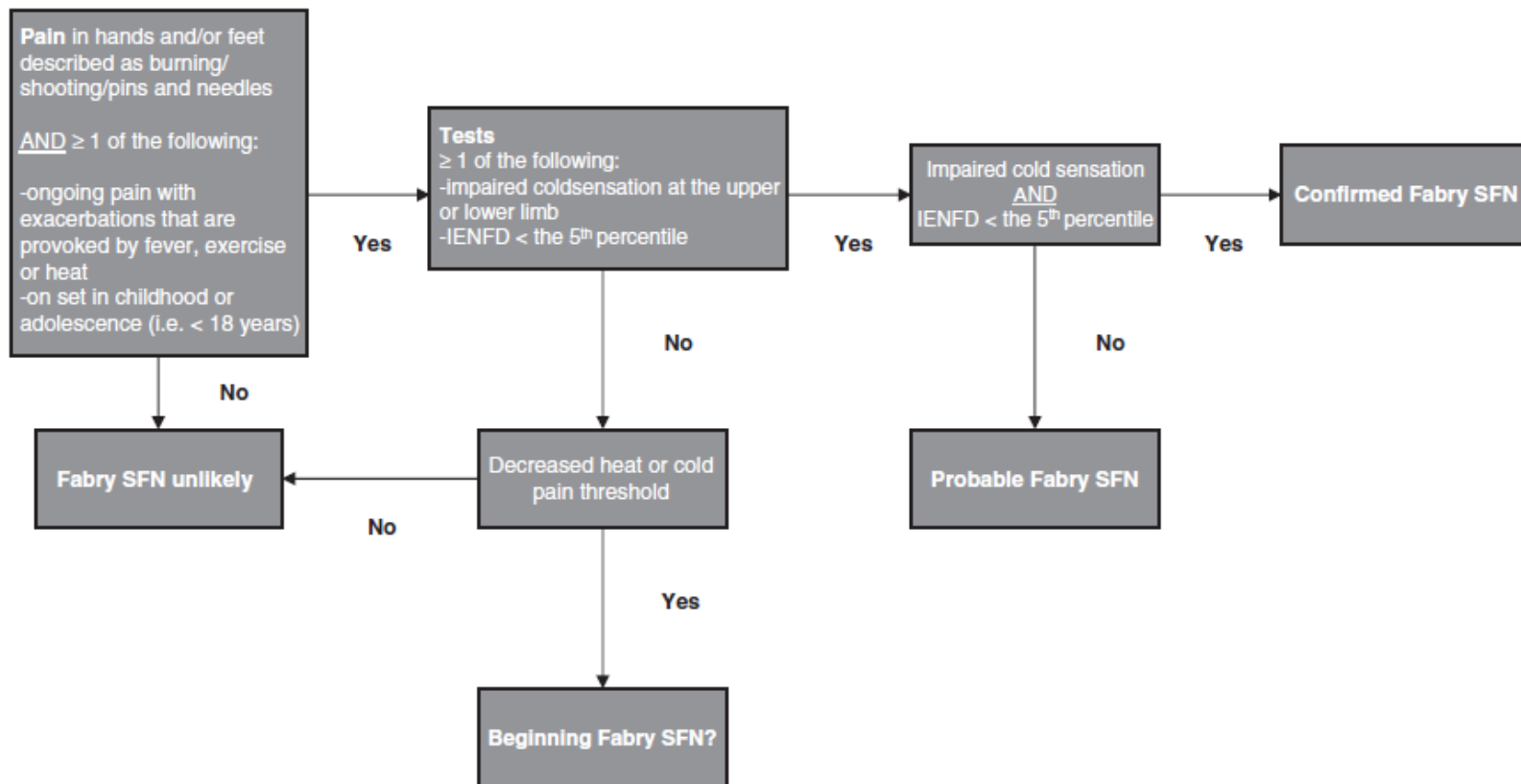
- Artritis reumatoide juvenil
- Fiebre reumática
- Fibromialgia / síndrome de fatiga crónica
- Esclerosis múltiple
- Polineuropatía
- Neurosis / simulación
- Síndrome Raynaud
- Carditis
- Enfermedad autoinmune
- Enfermedad de tejido conectivo
- Petequias
- Vasculitis
- Dolores de crecimiento
- Etc, etc.

Sospecha de enfermedad de Fabry ante síntomas de neuropatía de fibra fina

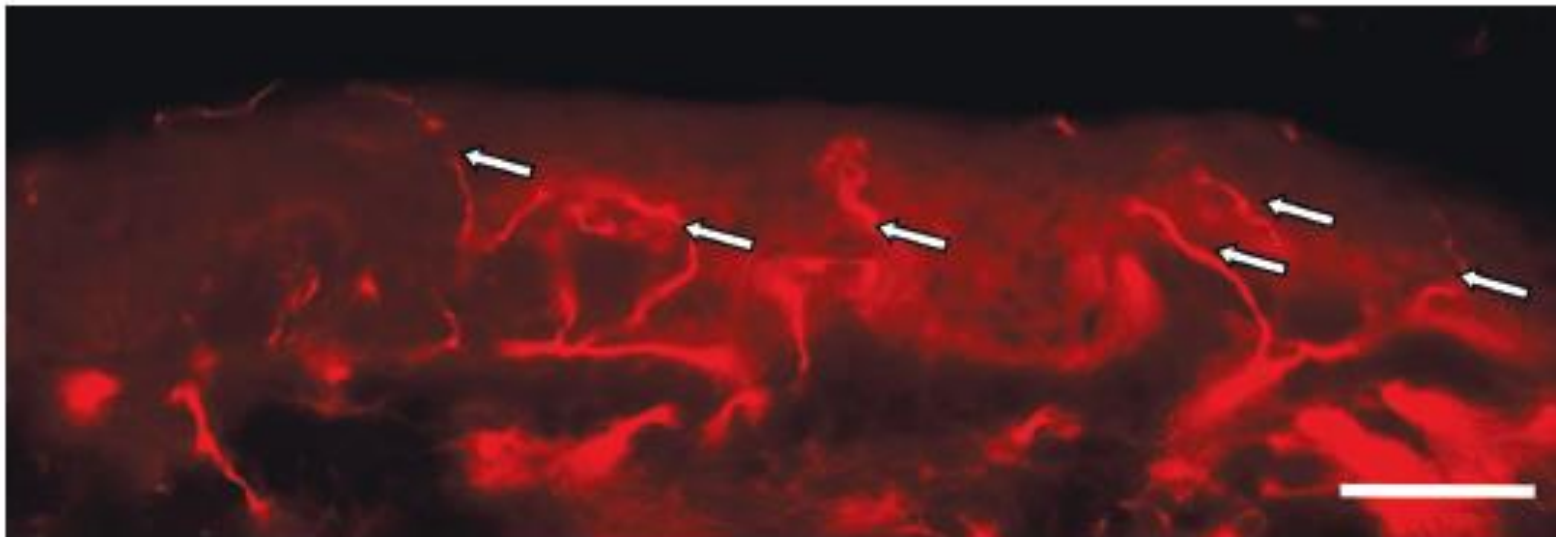
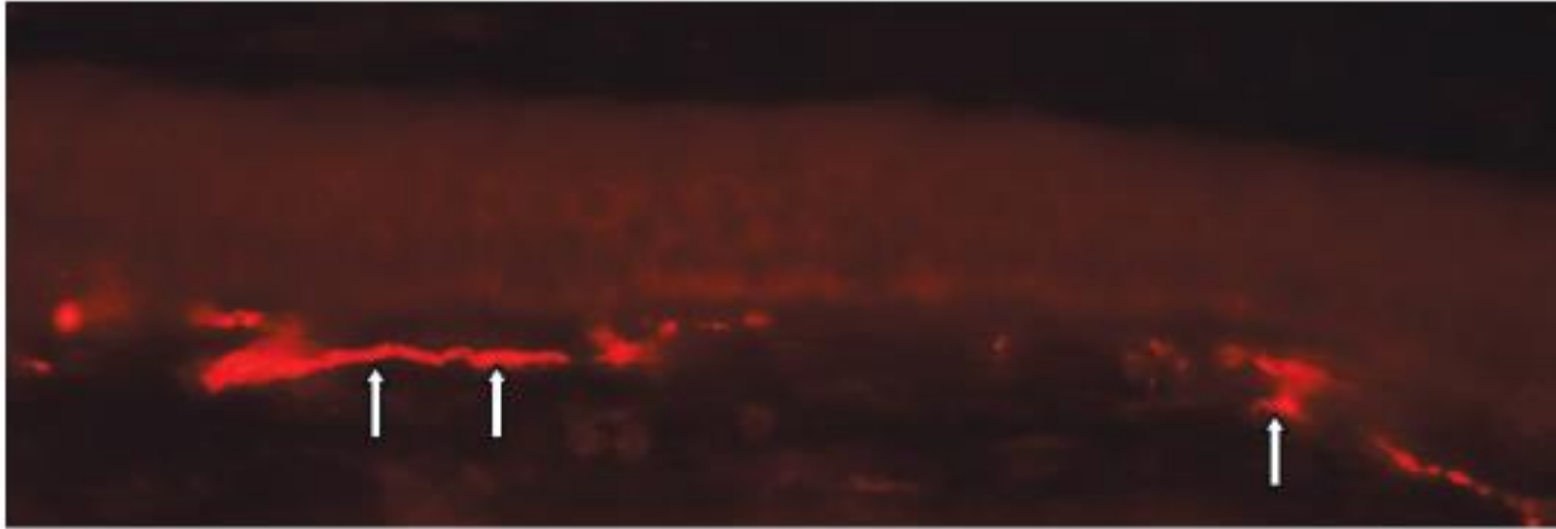
Small fiber neuropathy in Fabry disease

Marieke Biegstraaten ^{a,*}, Carla E.M. Hollak ^a, Mayienne Bakkers ^b, Catharina G. Faber ^b, Johannes M.F.G. Aerts ^c, Ivo N. van Schaik ^d

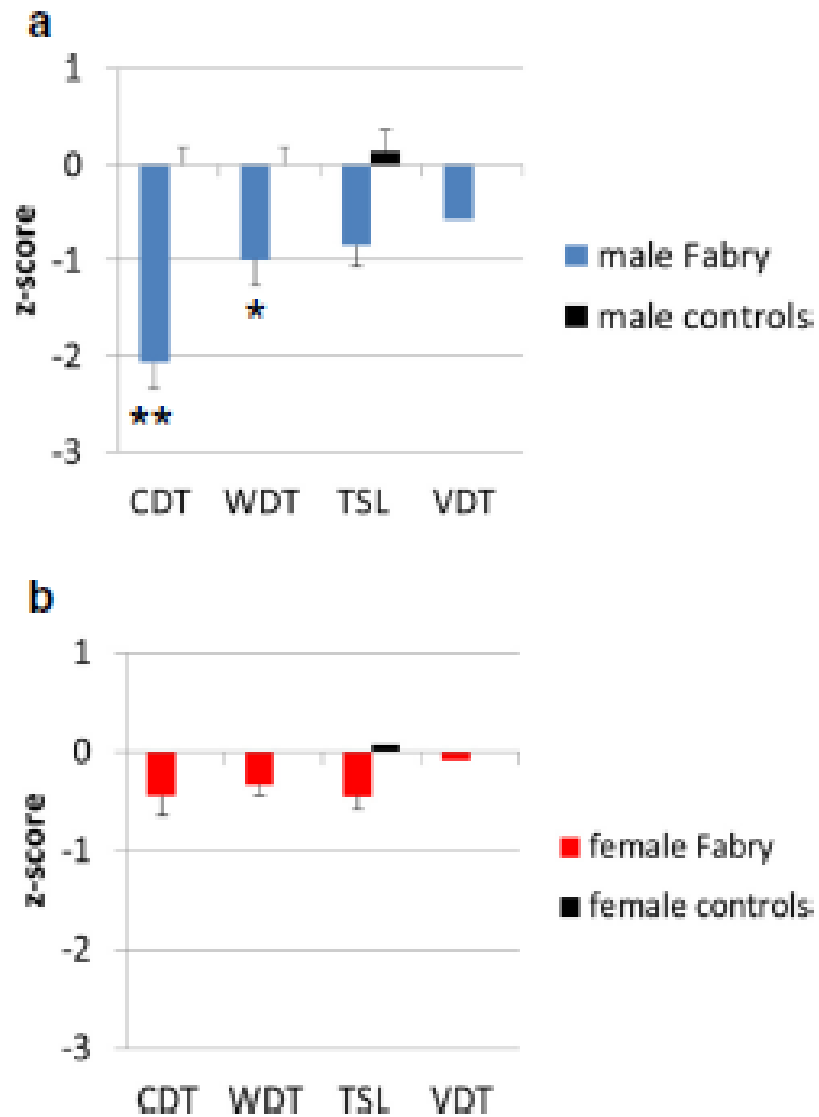
Molecular Genetics and Metabolism 106 (2012) 135–141



Biopsia de piel en paciente con E. Fabry



EVALUACION FIBRA FINA QST



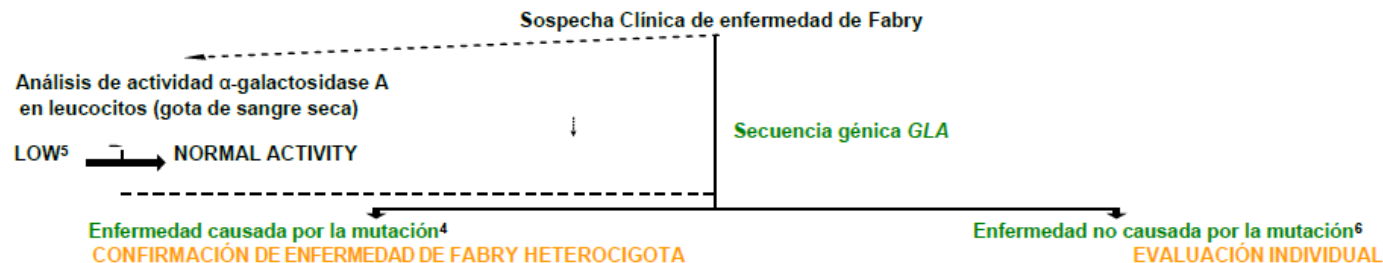
Algoritmo diagnóstico enfermedad de Fabry

GRUPO EUROPEO DE EXPERTOS: 2011
CONSENSO DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE FABRY: HOMBRES (a)



ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE FABRY: MUJERES (b)



Algoritmo de diagnóstico de laboratorio de pacientes (a) hombres y (b) mujeres con Enfermedad de Fabry. El diagrama de flujo representa la discusión resumida y las conclusiones del texto, con clarificaciones extra en los puntos 1-6. 1) Demostración de deficiencia de α-galactosidasa A en leucocitos y plasma de la misma muestra de sangre apoya la evidencia para el diagnóstico de Enfermedad de Fabry. 2) Variantes de la Enfermedad de Fabry con actividad α-galactosidasa A residual. 3) Pacientes con algún síntoma de enfermedad no debido a la deficiencia en α-galactosidasa A. 4) Las mutaciones clase 1 y mutaciones previamente encontradas en hombres y mujeres afectados de Enfermedad de Fabry. 5) La baja actividad de α-galactosidasa A puede sugerir el estado de "portadora", pero no es definitivo. 6) Para decidir si la persona afectada tiene Enfermedad de Fabry, deberían llevarse a cabo todas o algunas de las siguientes pruebas: (a) re-evaluación de la presentación clínica, (b) análisis de la familia, (c) test de GL3 en orina, y (d) en ausencia de mutación de clase 1, cualquier cambio en la frecuencia detectada en el gen GLA debe expresarse in vitro para investigar sus efectos en la actividad y/o la estructura de la enzima.

Diagnostico Definitivo

Análisis enzimático α -Gal A , Genotipo

- Medir la actividad enzimática α -Gal A en leucocitos es la prueba de **elección** para el diagnostico de Fabry en hombres
- En mujeres, la actividad enzimática α -Gal A puede presentar valores en rango normal. En casos sospechosos, se debería utilizar un análisis de genética molecular para determinar el diagnostico
- Se han descritos más de 500 mutaciones en el gen GLA, y muchas mutaciones son exclusivas de cada familia
- Identificar un nuevo paciente índice lleva, de media, a diagnosticar a **otros 5 pacientes en esa familia**
- Por lo tanto, un estudio familiar lo más completo posible y el asesoramiento genético son imprescindibles tras la detección de un paciente índice

Opciones de tratamiento de la enfermedad de Fabry

Tratamiento¹ sintomático

(ej. Tratamiento del dolor,
IECAs/ARAIs, diálisis,
transplante de riñón,
marcapasos, anti-depresivos,
audífonos)

Terapia² específica de la enfermedad

Terapia enzimática
sustitutiva (TES)

Un cuidado óptimo implica ambos tratamientos y el seguimiento regular de un equipo multidisciplinar experimentado en el manejo de la enfermedad de Fabry

¹Eng et al. *Genet Med* 2006;8:539-48
²Schaefer et al. *Drugs* 2009;69:2179-205

Intervenciones sobre los síntomas de la enfermedad de Fabry

Síntomas	Opciones de tratamiento
Crisis dolorosas, acroparestesias	Evitar el ejercicio físico y la exposición a los factores desencadenantes
	fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, topiramato
Retraso en el vaciamiento gástrico, dispepsia	Comidas pequeñas y frecuentes, metoclopramida, restricciones dietéticas, inhibidores bomba H2
Proteinuria	IECAs y/o ARAIIs
Hipertensión	IECAs, calcio-antagonistas
Mayores grados de bloqueo AV o bradicardia significativa o taquiarritmias	Marcapasos permanente
Fallo renal/cardíaco	Diálisis, Transplante de riñón, Transplante cardíaco
Ictus	Aspirina u otros agentes antiagregantes plaquetarios
Dislipidemia	Estatinas
Pérdida de audición	Audífonos
Angioqueratomas	Considerar métodos láser de argón
Cornea verticillata	Raramente se requiere tratamiento
Dificultad respiratoria, tos	Dejar de fumar, broncodilatadores
Depresión, ansiedad, consumo de drogas	Remisión a Psiquiatría, remisión al centro del dolor, trabajo social, inhibidores recaptación serotonina

Tratamiento específico de la enfermedad de Fabry con Fabrazyme® Replagal® 2001

Paciente	■ Para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry
Beneficio	■ Reducción riesgo de síntomas clínicos mayores ■ Estabilización de la función renal, regresión de HVI, mejoría de la función cardíaca ■ Reducción del dolor, mejora la calidad de vida y eliminación de GL-3 de los lugares de depósito claves
Riesgos	■ Formación de anticuerpos, normalmente durante los 3 meses después del comienzo ■ ~50% de los pacientes AC+ experimentaron reacciones asociadas a la infusión, la mayoría escalofríos leves o fiebre ■ Con el tiempo, los títulos de AC se estabilizan, disminuyen o desaparecen ■ Un pequeño número de pacientes tuvieron reacciones o hipersensibilidad inmediata
Limitaciones	■ Tratamiento de por vida ■ No atraviesa la barrera hematoencefálica

Objetivos del tratamiento

- La reducción de los síntomas y la prevención de las complicaciones tardías son los principales objetivos terapéuticos de la terapia enzimática sustitutiva (TES).
- Otros objetivos específicos para este tratamiento pueden incluir, para pacientes sin deterioro elevado:
 - Reducción de la pérdida de función renal a menos o igual a 1ml/min/1,73 m²/año, que es la observada en la población adulta normal¹
 - Reducción de la masa ventricular izquierda (MVI), aumento de la función miocárdica y la mejora de la capacidad de esfuerzo²
 - Prevención, reducción o retraso de ictus y AITs³
 - Recuperación de la calidad de vida relacionada con la salud⁴

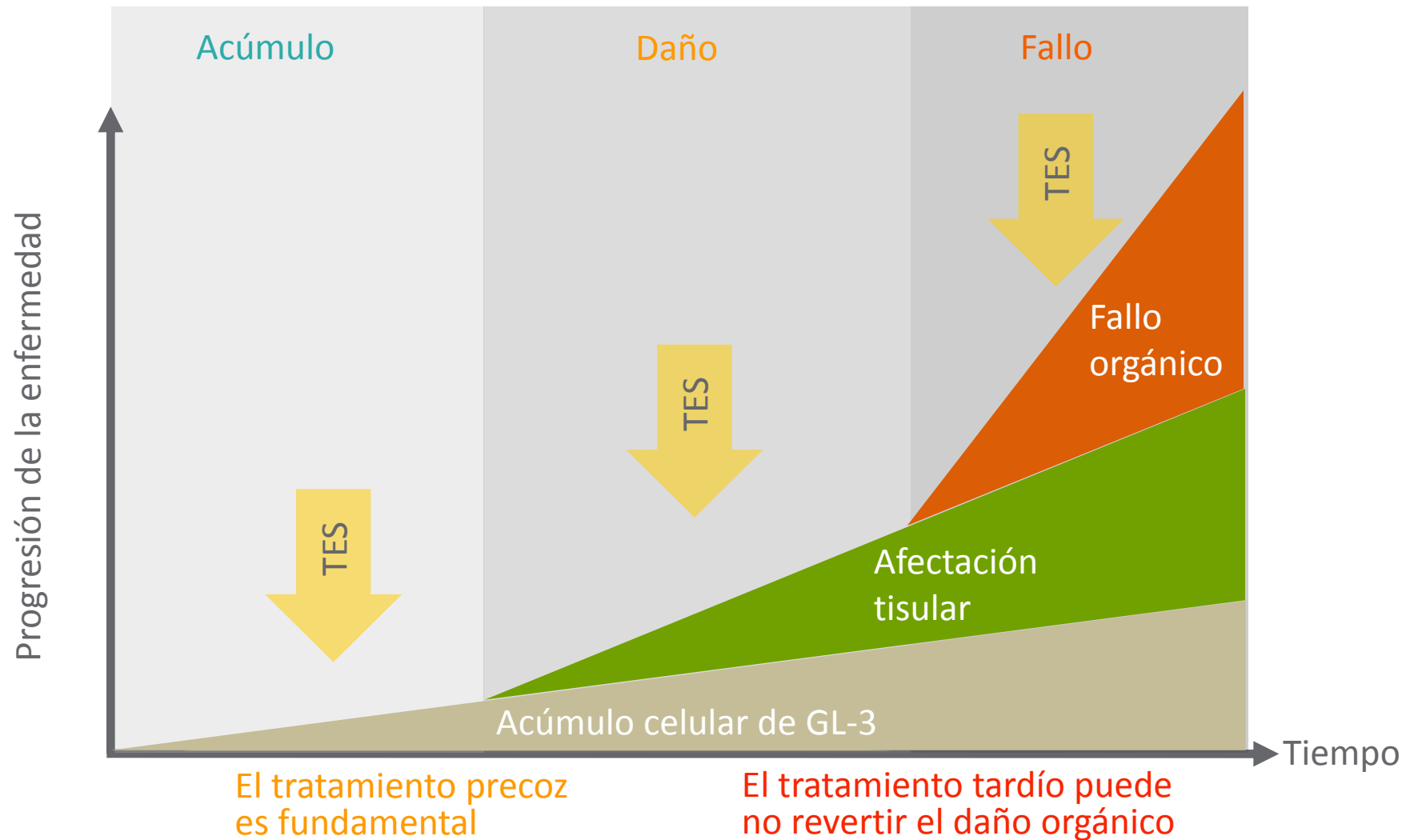
1. Warnock et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2);371-378

2. Weidemann F et al. *Ann Rev Med*. 2011;62:59-67

3. Banikazemi et al. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86

4. Watt, et al. *Genet Med* 2010;12:703-712

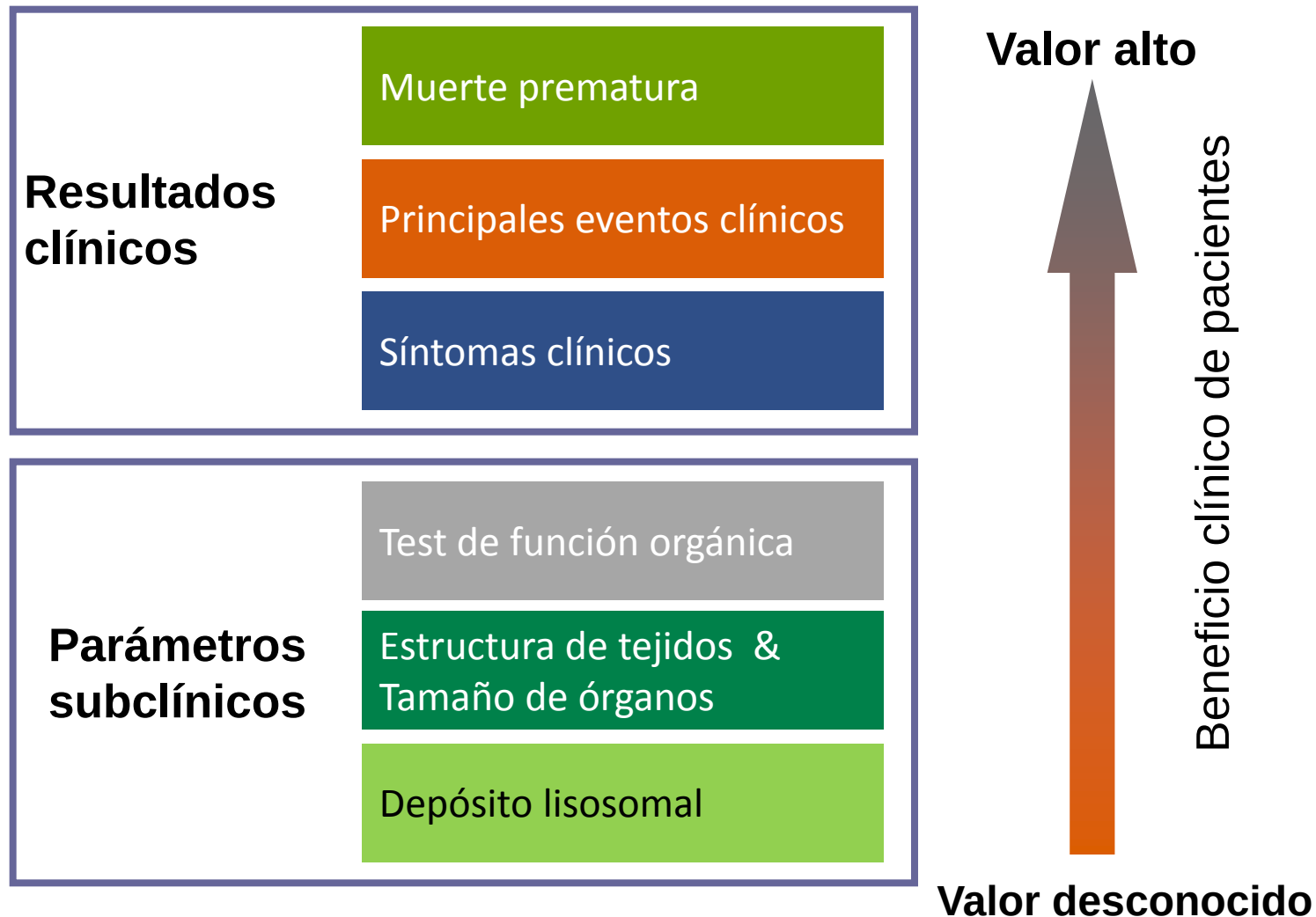
Impacto potencial de la TES sobre la progresión de la enfermedad de Fabry



Ensayos Clínicos Completos de Fabrazyme

	Fase 1/2	Fase 3	Fase 3 Ext	Fase 4	Dosis Mantenimiento	Pediatrico
# de pacientes	5x3	29/29	58	51/31	21	16
Hombre/mujer	15/0	56/2	56/2	72/10	21/0	14/2
Edad media (años)	34,4	32.0/28.4	30.2	46.9/44.3	34	12.1
Fabrazyme dosis (mg/kg)	0,3-3,0 (EOW or EOD)	1/Pc	1	1/Pc	1 → 0.3	1
Duración; tipo de ensayo	5 dosis; farmacocinética estudio de rango de dosis	5 meses; randomizado, placebo-controlado	56 meses; abierto	35 meses; randomizado, placebo-controlado	6 → 18 meses; abierto, dosis de mantenimiento	48 semanas; abierto
Objetivos Principales	Aclaramiento plasmático y tisular GL-3	Renal aclaramiento microvasc. endotelial GL-3, estabilization eGFR	Renal aclaramiento microvasc. endotelial GL-3, estabilization eGFR	Tiempo hasta aparición evento clínico (renal, cardiacc, cerebrovasc. o muerte)	% de pacientes Mantienen aclaramiento GL-3 en células renales y dérmicas	GL-3 Piel y plasma

Jerarquía de objetivos de los Estudios Clínicos con TES para la enfermedad de Fabry

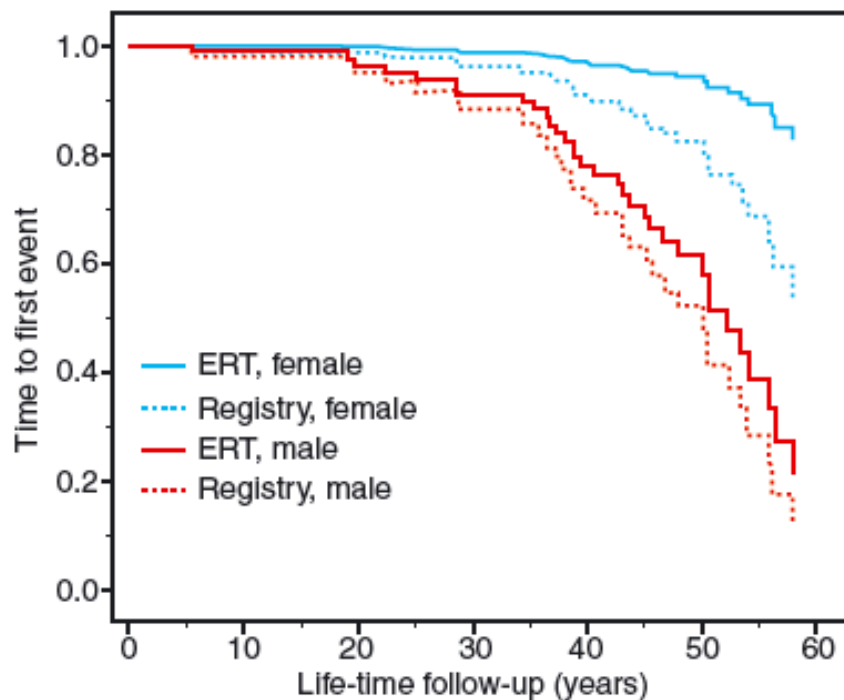


Authors	n (M:F)	Intervention group dose of agalsidase (n)	Age in years mean (range)	Duration of the double-blind phase of study (months)	Quality score (modified Jadad scale) ^c
Eng <i>et al.</i> (2001) ^a	58 (56:2)	1 mg/kg (n = 29)	Intervention = 32.0 / Placebo = 28.4 (17-61)	5	5
Thurberg <i>et al.</i> (2002) ^a	58 (56:2)	1 mg/kg (n = 29)	Intervention = 32.0 / Placebo = 28.4 (17-61)	5	5
Thurberg <i>et al.</i> (2004) ^a	58 (56:2)	1 mg/kg (n = 29)	Intervention = 32.0 / Placebo = 28.4 (17-61)	5	5
Schiffmann <i>et al.</i> (2001) ^b	26 (26:0)	0.2 mg/kg (n = 14)	Intervention = 34.0 / Placebo = 34.4 ^c	6	3
Moore <i>et al.</i> (2001) ^b	26 (26:0)	0.2 mg/kg (n = 14)	Intervention = 34.0 / Placebo = 34.4 ^c	6	3
Moore <i>et al.</i> (2002) ^b	26 (26:0)	0.2 mg/kg (n = 14)	Intervention = 34.0 / Placebo = 34.4 ^c	6	3
Schiffmann <i>et al.</i> (2006) ^b	26 (26:0)	0.2 mg/kg (n = 14)	Intervention = 34.0 / Placebo = 34.4 ^c	6	3
Bierer <i>et al.</i> (2006)	6 (5:1)	1 mg/kg (n = 4)	Males = 35 / Females = 42 (20-47)	18	1
Banikazemi <i>et al.</i> (2007) ^d	82 (72:10)	1 mg/kg (n = 51)	Intervention = 46.9 / Placebo = 44.3 ^c	35	3
Hughes <i>et al.</i> (2008)	15 (15:0)	0.2 mg/kg (n = 7)	Intervention = 37.1 / Placebo = 37.3 (23-50)	6	

Taciane Alegra¹, Filippo Vairo^{1,2}, Monica V. de Souza³, Bárbara C. Krug³ and Ida V.D. Schwartz^{1,2,3,4}

Genetics and Molecular Biology, 35, 4 (suppl), 947-954 (2012)

Outcomes	Eng <i>et al.</i> (2001), Thurberg <i>et al.</i> (2002), Thurberg <i>et al.</i> (2004)	Schiffmann <i>et al.</i> (2001), Moore <i>et al.</i> (2001), Moore <i>et al.</i> (2002), Schiffmann <i>et al.</i> (2006)	Bierer <i>et al.</i> (2006)	Banikazemi <i>et al.</i> (2007)	Hughes <i>et al.</i> (2008)
Blood pressure	-	-	NS	-	NS
Cardiovascular performance during exercise	-	-	NS	-	-
Cerebral blood flow (resting)	-	↓	-	-	-
Cerebral blood flow after visual stimulation	-	↓	-	-	-
Death	-	-	-	NS	-
ECG findings	NS	↓ QRS	-	-	NS
Echocardiographic findings	NS	-	-	-	NS
GL-3 clearance in plasma	↓	↓	-	-	↓
GL-3 clearance in urinary sediment	↓	NS	-	-	↓
GL-3 content in heart	↓	-	-	-	NS
GL-3 content in kidney	↓	NS	-	-	-
GL-3 content in skin	↓	-	-	-	-
eGFR	NS	NS	-	NS	NS
LVM (MRI)	-	-	-	-	↓
Intraepidermal nerve fiber density and thermal threshold	-	NS	-	-	-
Neuropathic pain	NS*	↓**	-	-	-
Pain-related QoL	-	↑	-	-	-
QoL (SF-36 questionnaire)	NS	-	-	-	-
Proteinuria	-	NS	-	NS	-
Time to first clinical event #	-	-	-	NS	-



Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications

2013 . Journal of Internal Medicine

F. Weidemann et al.

“Hard “ clinical end-points

40 pacientes con TES comparados con 40 no tratados (control historicos)

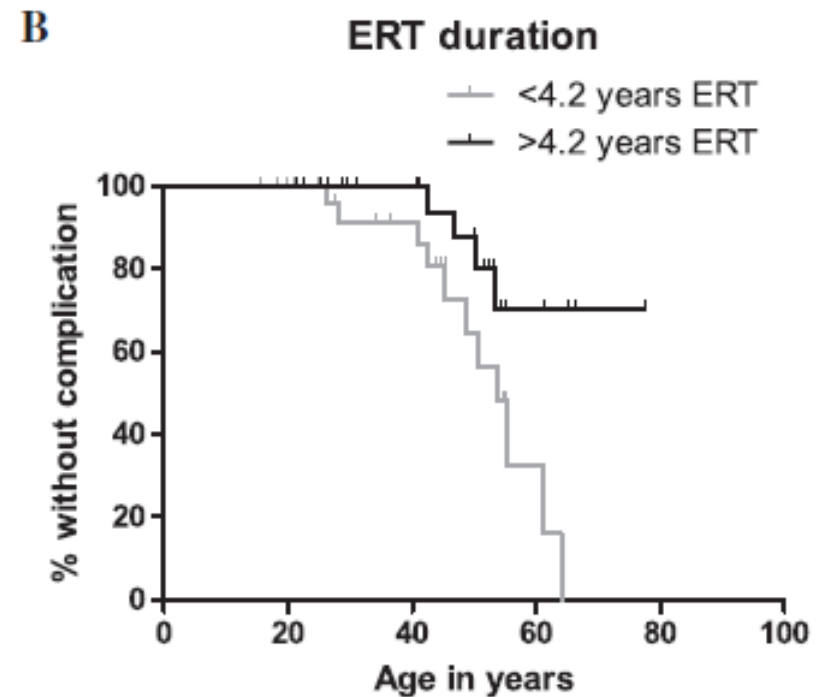
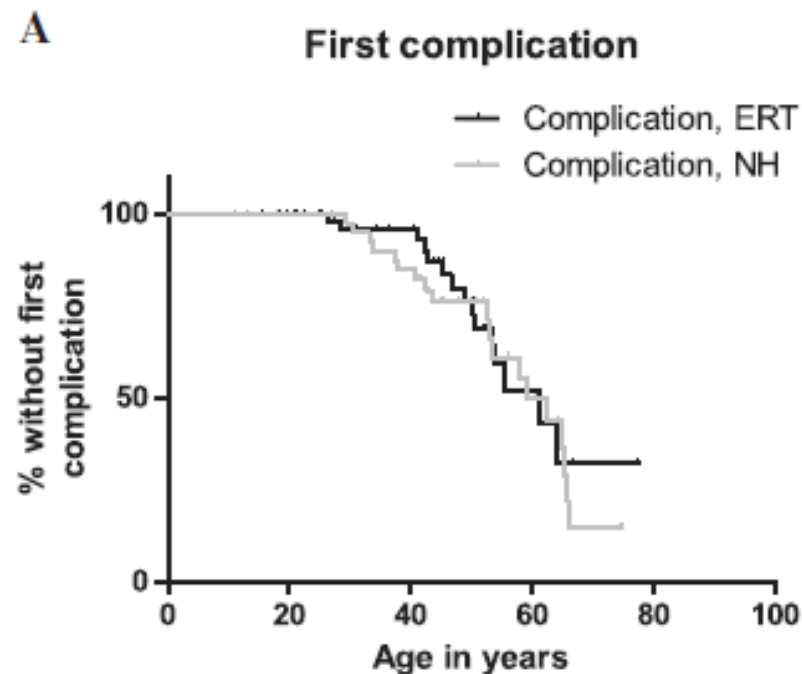
principal evento

ictus

renal terminal

muetre

ERT in patients with advanced Fabry disease did not prevent progression towards fatal organ failure and death. These results support the rationale for early treatment of patients with Fabry disease



Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain

Rombach et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:47

Conclusions: Long term ERT does not prevent disease progression, but the risk of developing a first or second complication declines with increasing treatment duration. ERT in advanced Fabry disease seems of doubtful benefit

Results:

Of 75 patients on ERT (median treatment duration 5.2 years, range 0.05-11.0), prospective follow-up was available for 57 adult patients (30 males) and 6 adolescents)

Renal function declined in **males** (-3.4 ml/min/1.73 m² per year, SE 0.2; $p < 0.001$) despite ERT, but followed the normal course in **females** (-0.8 ml/min/1.73 m² per year, SE 0.3; $p = 0.001$).

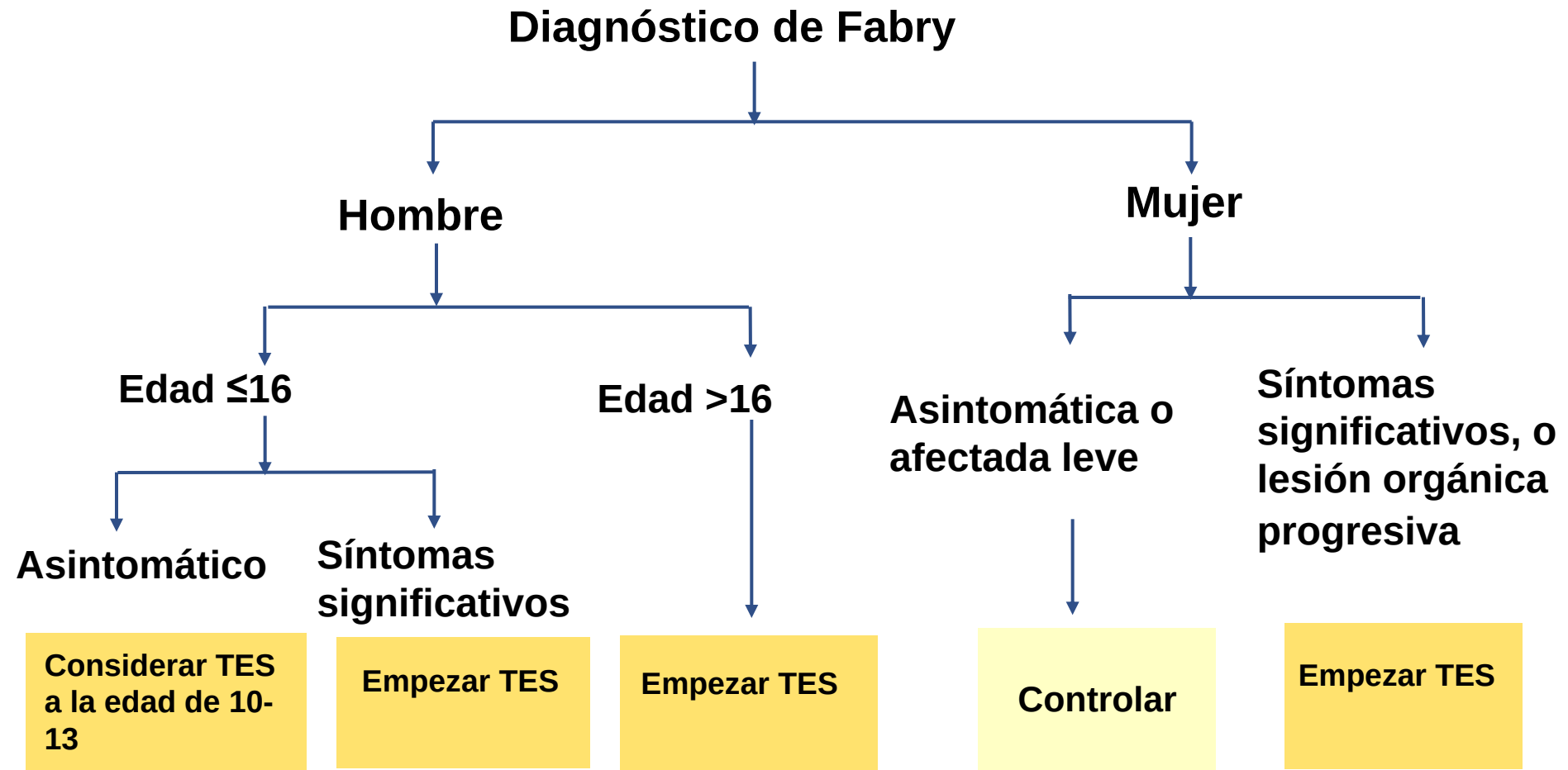
Cardiac mass increased during ERT in **males** (+ 1.2 gram/m^{2.7}, SE 0.3; $p < 0.001$), but remained stable in **females** (-0.3 gram/m^{2.7} per year, SE 0.4; $p = 0.52$).

Cerebral white matter lesions ERT did not prevent the occurrence of cerebral white matter lesions.

Comparison of ERT treated to untreated patients revealed that the odds to develop a first complication increased with age (OR 1.05 (95% CI: 1.0-1.1) per year, $p = 0.012$).

For development of a first or second complication the odds declined with longer treatment duration (OR 0.81 (95% CI: 0.68-0.96) per year of ERT, $p = 0.015$; OR 0.52 (0.31-0.88), $p = 0.014$ respectively).

Esquema de tratamiento de la enfermedad de Fabry



CONCLUSIONES

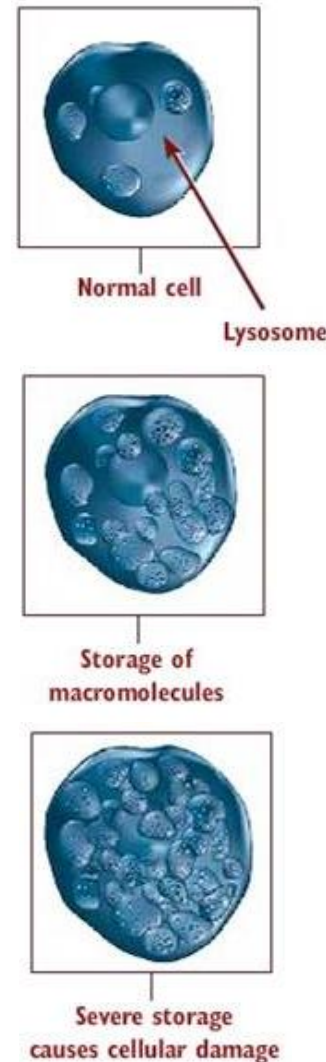
- CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERMITE DIAGNOSTICO PRECOZ Y DETECCION DE POSIBLES FAMILIARES NO AFECTOS.
- TES PRECOZ PRETENDE LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE FALLOS ORGANICOS
- TES NO EFICAZ EN FASES TARDIAS CON FALLO ORGANICOS ESTABLECIDO.
- POSIBLEMENTE A MAYOR TIEMPO DE TRATAMIENTO MENOR RIESGO DE DESARROLLO DE UNA PRIMERA O SEGUNDA COMPLICACION.
- PENDIENTES DE RESULTADOS DE TRATAMIENTO TEMPRANO EN NIÑOS MINIMAMENTE AFECTOS.

- Genzyme
 - Soporte bibliográfico y alguna iconografía



¿Qué son las enfermedades de depósito lisosomal?

- En el interior de los LISOSOMAS, muchas macromoléculas son degradadas por enzimas específicos
- Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL, LSD) se manifiestan cuando un enzima falta o funciona inadecuadamente
- Las macromoléculas no degradadas se acumulan en el interior de los lisosomas, causando daño celular y disfunción tisular diversa



Introducción

Enfermedades de Depósito Lisosomal (LSDs) son enfermedades familiares y genéticas resultado del depósito de material no degradado en los lisosomas

Colectivamente, LSDs se presentan en 1 / 1.500 – 7.000 nacidos vivos¹

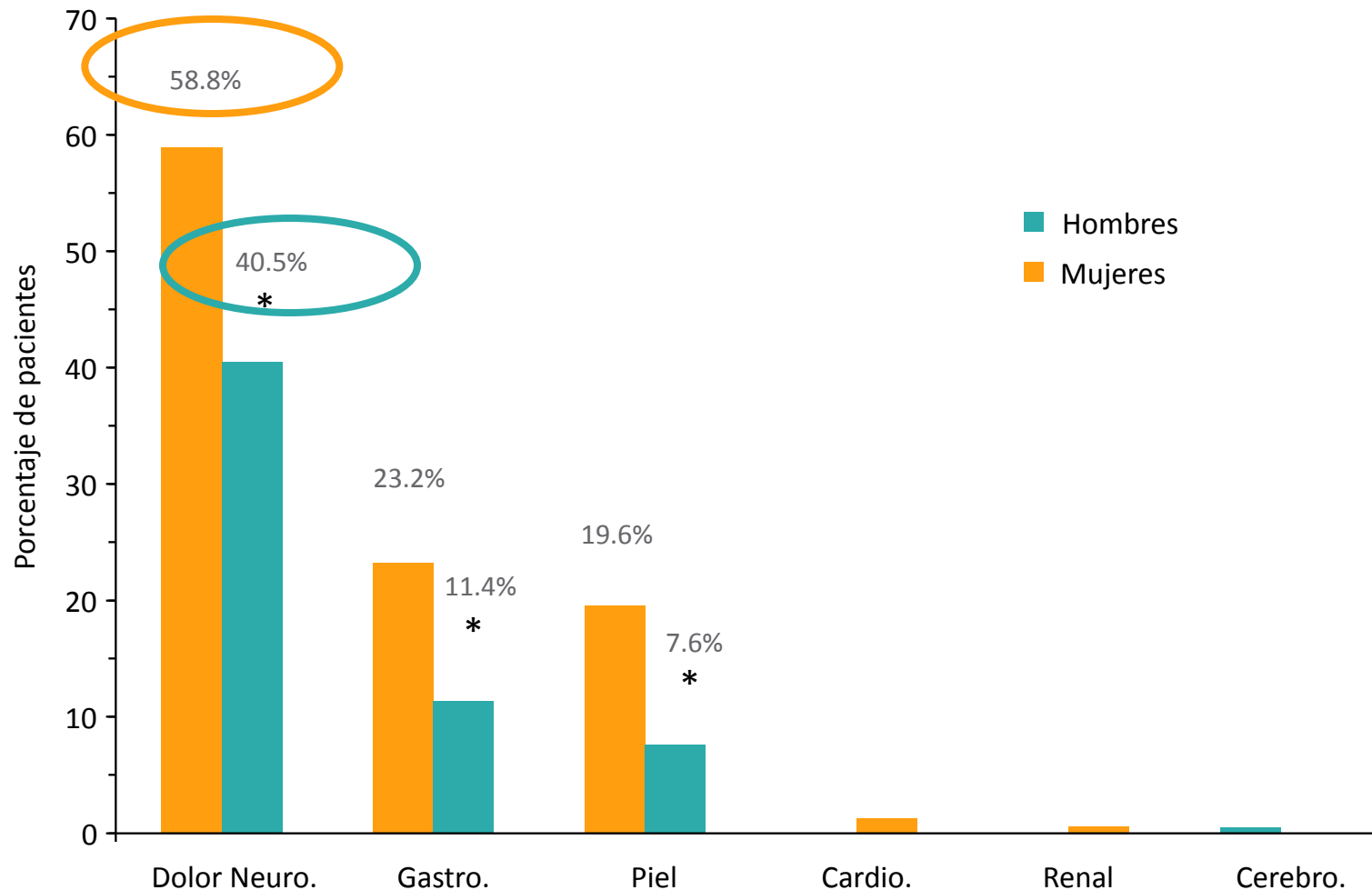
Todas LSDs son multisistémicas, progresivas y amenazantes de la vida

Se han identificado más de 50 LSDs

¹Staretz-Chacham et al. *Pediatr* 2009;123:1191-207

Signos y síntomas tempranos

Dolor, problemas gastrointestinales y en la piel



* $p < 0,05$ test Fisher (indica diferencias entre porcentajes de hombres y mujeres según los síntomas reportados)

