

Trasplante renal en la enfermedad de Fabry: una historia de idas y vueltas

Kidney transplant in Fabry disease: a round-trip story

AUTORAS/ES: Politei, Juan¹, Di Pientrantonio, Silvia², Nieves, Aran María², Zoppi, María Eugenia², Coppotelli, Sergio², Wojtowicz, Daniela², Curcio, Horacio², Canale, Angela Rita², Abalo, Alejandra³.

1. Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas. Laboratorio de Neuroquímica Dr. Néstor Chamoles. Buenos Aires, Argentina
2. Servicio de Trasplante Renal. Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor C. Kirchner, Florencio Varela.
3. Servicio de Traumatología. Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor C. Kirchner, Florencio Varela.

Contacto: Silvia Di Pientrantonio ✉ silviadipi@hotmail.com

Disponible en: <https://repositorio.hospitalelcruce.org/xmlui/handle/123456789/977>

RESUMEN

La enfermedad de Fabry es una patología por depósito lisosomal causada por mutaciones en el gen GLA que resulta en la deficiencia de alfa galactosidasa A. Dentro de las complicaciones tardías más comunes se encuentra la insuficiencia renal terminal. Por medio de una revisión bibliográfica en la base PubMed se busca evidenciar si el trasplante renal representa una opción terapéutica indiscutible para el tratamiento de la nefropatía de Fabry.

Hallazgos demuestran la posibilidad de la terapia de reemplazo enzimático que permite proteger al sistema cardiovascular y nervioso del daño progresivo por acumulo lisosomal.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, Trasplante de Riñón, Terapia de Reemplazo Enzimático

Abstract

Fabry disease is a lysosomal storage disorder caused by mutations in the GLA gene that results in alpha galactosidase A deficiency. One of the most common late complications is end stage renal disease. Through a bibliographic review in the PubMed database, we seek

to demonstrate whether kidney transplantation represents an indisputable therapeutic option for the treatment of Fabry nephropathy.

Findings demonstrate the possibility of enzyme replacement therapy that protects the cardiovascular and nervous system from progressive damage by lysosomal accumulation.

Keywords: *Fabry Disease , Kidney Transplantation, Enzyme Replacement Therapy*

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad por depósito lisosomal causada por mutaciones en el gen GLA que resulta en la deficiencia o ausencia de la enzima alfa-galactosidasa A (a Gal-A) lisosomal ⁽¹⁾. Se comporta como una enfermedad crónica, multisistémica y progresiva que deteriora la calidad de vida y reduce significativamente la supervivencia del paciente. Se caracteriza por el depósito de glicolípidos, principalmente globotriaosilceramida (Gl3) y globotriaosilesfingosina (lyso-Gl3), en diferentes tejidos y órganos, como endotelio vascular, nervios periféricos, piel, aparato digestivo, córnea y, con mayor severidad, en el sistema nervioso periférico, corazón y riñones ⁽²⁾. Se han descrito dos formas clínicas o fenotipos de la enfermedad: la forma clásica o severa y la forma de inicio en la edad adulta, también llamada variante no clásica o de inicio tardío, donde el daño se manifiesta principalmente en tejido renal o cardíaco con complicaciones cerebrovasculares secundarias ⁽²⁾.

Dentro de las complicaciones tardías más comunes se encuentra la insuficiencia renal terminal, por lo cual se analiza la evidencia científica con el objetivo de identificar hallazgos que demuestren si el trasplante renal podría ser una opción terapéutica para el tratamiento de la nefropatía de Fabry.

OBJETIVO

Resumir la bibliografía que evalúa el uso del Trasplante Renal como tratamiento para la falla renal crónica en pacientes con Enfermedad de Fabry.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó revisión bibliográfica en el sistema de búsqueda PubMed, las palabras claves utilizadas que conformaron la estrategia de la búsqueda fueron *Fabry disease*, *kidney transplantation*, *enzyme replacement therapy*, y el recorte crónologico respondió a la inclusión de artículos desde el año 1996 a la fecha.

PubMed es desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM). Permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la NLM: MEDLINE, PreMEDLINE (citas enviadas por los editores), entre otras.

DESARROLLO

La prevalencia de la forma clásica de la EF oscila entre 1/8454 y 1 / 117,000 nacimientos vivos masculinos (³). Distintas estrategias se han utilizado para elevar la tasa diagnóstica, como por ejemplo la búsqueda de pacientes en lo que se considera población de riesgo. Se consideran poblaciones de riesgo a los pacientes tratados con terapia de reemplazo renal (unidades de diálisis), pacientes jóvenes que han sufrido un accidente cerebrovascular isquémico o que presenten una miocardiopatía hipertrófica (⁴). En unidades de diálisis los nuevos estudios de pesquisa diagnóstica muestran que el 0.24% de los pacientes hombres y el 0.06% de las mujeres son pacientes con EF (^{5,6}). Esta diferencia entre hombres (hemicigotas) y mujeres (heterocigotas) se explica por el carácter ligado al X de la enfermedad. Las mujeres, consideradas antiguamente sólo como portadoras, también pueden verse afectadas y en algunas ocasiones pueden presentar formas floridas de la enfermedad como consecuencia de la inactivación no aleatoria del cromosoma X sano, aunque los síntomas propios de la enfermedad pueden ser leves o estar algunas veces ausentes (⁷).

Otra forma de diagnóstico temprano es por medio de la pesquisa neonatal. Los resultados reportados actualmente por pesquisa neonatal demostraron una prevalencia inesperadamente alta de la enfermedad, tan alta como 1 en 3100 recién nacidos en Italia, 1 en 1500 en Taiwán (⁸) y 1 en 6212 en Japón (⁹). La mayoría de las formas reportadas se asocian a la forma tardía de la enfermedad.

En relación al tratamiento, en Argentina se encuentran disponibles dos formulaciones de terapia de reemplazo enzimático (TRE) para la enfermedad de Fabry: agalsidasa alfa (Replagal®) y agalsidasa beta (Fabrazyme®). La agalsidasa alfa fue aprobada en varios países con una dosis de 0.2 mg/kg cada 14 días. A la fecha no ha recibido aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos. La agalsidasa beta ha sido

aprobada en todos los países (incluyendo Estados Unidos) con una dosis de 1mg/kg cada 14 días. Ambas formulaciones corresponden alfa galactosidasa recombinante humana. Finalmente en 2019 se aprobó en Argentina el uso de una chaperona farmacológica, migalastat (Galafold®) que se utiliza en forma oral siendo solo utilizada en pacientes con mutaciones respondedoras. Se considera a una mutación respondedora cuando el migalastat puede incrementar la actividad enzimática residual por encima de un umbral predeterminado (10-12).

EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS COMO POSIBLE FUENTE DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

A principios de la década de 1970, la EF se conocía como un defecto del innato del catabolismo de los glicosfingolípidos, causando depósito patológico Gl3 principalmente en las células musculares lisas en la pared vascular, asociada a una disminución de los niveles plasmáticos de a Gal-A. En 1972, Philippart y col. reportaron un hombre de 38 años con EF, que recibió un trasplante de riñón de donante cadavérico (¹³). Después de la cirugía, los niveles plasmáticos de a Gal-A, que no se pudieron rastrear antes del trasplante, aumentaron del 5% a 20%, con una mejora de algunos parámetros clínicos (reducción de la fatigabilidad, completa resolución en términos de calambres y dolor). Si bien la mejoría de los síntomas descritos podía ser el resultado de la reversión del síndrome urémico, ésta evidencia dio origen a la idea de que el trasplante de riñón, además de su papel en el reemplazo óptimo de la función renal, también podría representar una estrategia efectiva de sustitución enzimática. Para demostrar esta hipótesis, Clarke y col. realizaron dosajes de galactosilglucosilceramida (CTH) y su precursor, N-acetilgalactosilglucosilceramida (CAH), en muestras de sangre y orina de pacientes trasplantados (14). Las concentraciones de CTH y CAH disminuyeron respectivamente después del trasplante de riñón (CTH de 0,76 a 0.48 Umol por 100 mL, y CAH de 0.23 a 0.07 Umol por 100 mL). Estos resultados sugieren que los niveles de glicolípidos cambian después del trasplante como resultado de la disminución de la formación de la tasa de lípidos y no por el aumento del catabolismo del sustrato acumulado, ya que la concomitante reducción del precursor CAH no debería modificarse (nunca debió estar elevada).

Finalmente, estos datos no respaldan el concepto de que un trasplante de riñón podría actuar como una terapia de reemplazo enzimático.

En 1985 Kramer, describe un paciente hombre con EF clásica de 47 años que presentaba signos de disfunción cardíaca, 11 años después de un exitoso trasplante renal. El paciente persistía con un trasplante funcionando y normotenso, pero los signos clínicos asociados a la hipertrofia cardíaca progresaron, por lo que se realizó biopsia endomiocárdica, que confirmó que la única causa de la cardiopatía era la EF. Los autores revisaron 11 casos

previos de trasplante renal en EF y concluyen que si bien el trasplante era una estrategia útil para el tratamiento desde el aspecto renal, no mostraba mejoría funcional en los distintos órganos afectados por la enfermedad (¹⁵).

Se han reportado otros intentos de reemplazo enzimático por vía de trasplante de órganos. En 1979 Touraine y col. describieron dos pacientes con EF y compromiso renal mínimo, tratados con trasplante de células hepáticas fetales (¹⁶). Los autores encontraron una mejoría sintomática sin modificación del nivel de a Gal-A. Recientemente, Likhitsup describió una mujer de 52 años con cirrosis alcohólica e insuficiencia renal secundaria a EF, documentada en la biopsia renal, quien recibió un trasplante combinado de hígado y riñón (¹⁷). Cuatro semanas después del trasplante, el nivel de a Gal-A se normalizó en forma transitoria. Los autores sugirieron que la normalización temporal de a Gal-A después del trasplante combinado probablemente se relacionó con una liberación de la enzima desde el hígado donado, aunque finalmente la paciente fue tratada con TRE.

RESULTADOS

A continuación se describen Los resultados hallados en la bibliografía con respecto a la sobrevida nivel del injerto y del paciente post trasplante renal.

Desde 1967, cuando se realizó el primer trasplante de riñón en un paciente con EF, varias preocupaciones se han planteado sobre este enfoque, debido a la alta tasa de complicaciones infecciosas y precoz fracaso de trasplante. Varios artículos fueron publicados en los años siguientes sobre este tema.

En 1975, un informe del ASC/NIH (Colegio Americano de Cirujanos y los Institutos Nacionales de salud) basado en el registro de trasplante renal estudió el papel del trasplante renal en distintas enfermedades congénitas y metabólicas como síndrome de Alport, amiloidosis, cistinosis, diabetes mellitus, EF, nefritis familiar, gota, enfermedad poliquística y oxalosis (18).

Los resultados destacaron buenos resultados para la función renal post-trasplante en la mayoría de los trastornos, con la excepción de EF y oxalosis. Para la EF, la supervivencia del injerto después de un año fue del 33% (solo tres pacientes de nueve trasplantados tenían riñones funcionales). Más tarde, en 1981, una revisión de Maizel y col. reportó la experiencia a 10 años en pacientes con EF y trasplante renal, informando una tasa de supervivencia del paciente de 26% a los 5 años, y una alta incidencia de muerte por sepsis (4/8) (19). Estos reportes no describían la presencia de otras enfermedades concomitantes (DBT o HTA), ni la metodología diagnóstica, pudiendo haber incluido casos con polimorfismos genéticos (variantes benignas) que no resultan en EF.

Estos resultados llevaron a desaconsejar los trasplantes renales en los pacientes con EF inicialmente. Diez años después se presentaron datos prometedores en relación a la sobrevida del injerto y de los pacientes en base al análisis del registro Europeo y Americano. La Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes/Registro de la Asociación Renal Europea, reportó 33 pacientes con EF trasplantados renales como parte de un estudio observacional a 3 años con una sobrevida del injerto comparable a otras enfermedades renales: 72% (injerto 24/33) frente a 69% (injerto 22/33). Al mismo tiempo la tasa de sobrevida después del trasplante renal en EF fue comparable a la del grupo de menores de 55 años con otras nefropatías, 84% (27 pacientes) frente a 87% (28 pacientes) respectivamente (20). Un estudio de cohorte en 93 pacientes, de 1988 a 1998, según el Registro del Sistema de Datos Renales de EE. UU., informó una sobrevida del injerto a 1 y 5 años del 91% (83/93 injerto) y 76% (70/93 injerto), respectivamente, y una sobrevida del paciente a 5 años del 83% (77 pacientes), sin diferencias significativas de la población de control (21).

Finalmente, un estudio retrospectivo de Inderbitzin y col. destinado a evaluar los resultados del trasplante renal en 10 pacientes con insuficiencia renal terminal secundaria a EF (edad media: 36 años), mostró una tasa de supervivencia del injerto del 90% a los 5 años (9/10 injerto), y 66% a los 10 años (6/10 injerto), con una tasa de sobrevida del paciente del 100% a los 5 años (10/10 pacientes) y 76% a los 10 años (7/10 pacientes) (22).

En relación a resultados a muy largo plazo, el estudio de cohorte retrospectivo, publicado en 2018 por Ersözlü y col. incluyó el seguimiento de la función de los injertos renales hasta 25 años post-trasplante (23). Se enrolaron un total de 17 pacientes con EF, receptores de trasplante renal; 11 de donantes fallecidos, 6 de donantes vivos. Los autores informaron una tasa de supervivencia del injerto a 10 y 25 años de 92% (15 pacientes) y 22% (4 pacientes), respectivamente, y una sobrevida de los pacientes a 10 y 25 años del 100% (17 pacientes) y del 25% (4 pacientes), respectivamente.

CONCLUSIONES

Dentro de los artículos científicos identificados se destaca que el análisis de los resultados del trasplante renal en pacientes con EF, definidos en relación a la tasa de sobrevida del injerto y del paciente, son similares a los reportados en pacientes trasplantados por otras nefropatías. Por lo tanto, la evidencia científica disponible sostiene que el trasplante renal representa una opción terapéutica indiscutible para el tratamiento de la nefropatía de Fabry. Al mismo tiempo, la posibilidad de un tratamiento específico como la TRE o el

migalastat justifican aún más la rápida indicación del trasplante renal, debido a los resultados positivos demostrados con estas nuevas terapias en relación a la funcionalidad renal y la posible prevención de nuevos eventos cardio y cerebrovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabrydisease (2001). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: MacGraw-Hill: 3733-3774.
2. Germain DP (2010) Fabrydisease. *Orphanet J RareDis*. 5:30.
3. Doris Klingelhöfer, Markus Braun, Rebekka K Seeger-Zybok, David Quarcoo, DörtheBrüggmann, David A Groneberg. Global ResearchonFabry'sDisease: Demandsfor a RareDisease. *Mol GenetGenomicMed* 2020 Feb 7;e1163. doi: 10.1002/mgg3.1163
4. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. FabryDisease: prevalence of affected males and heterozygoteswithpathogenic GLA mutationsidentifiedbyscreening renal, cardiac and strokeclinics, 1995-2017. *J MedGenet*. 2018 Apr;55(4):261-268
5. Capuano I, Garofalo C, Buonanno P, Pinelli M, Di Risi T, Feriozzi S, Riccio E, Pisani A. IdentifyingFabrypatients in dialysispopulation: prevalence of GLA mutationsby renal clinicscreening, 1995-2019. *J Nephrol*. 2020 Jun;33(3):569-581
6. Frabasil J, Durand C, Sokn S, Gaggioli D, Carozza P, Carabajal R, Politei J, Schenone AB. Prevalence of Fabrydisease in maledialysispatients: Argentineanscreeningstudy. *JIMD Rep*. 2019 May 2;48(1):45-52
7. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al (2016) X-chromosomeinactivation in femalepatientswithFabrydisease. *ClinGenet*. 89(1):44-54
8. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, Yeh HY, Chao MC, Lin SJ, Kitagawa T, Desnick RJ, Hsu LW. NewbornscreeningforFabrydisease in Taiwanreveals a highincidence of thelater-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *HumMutat*. 2009 Oct;30(10):1397-405
9. Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Mastumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K. NewbornscreeningforFabrydisease in the western region of Japan. *Mol GenetMetab Rep*. 2020 Jan 11;22:100562

10. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, et al. Enzymereplacementtherapy in Fabrydisease: a randomizedcontrolled trial. JAMA 2001; 285: 2743-9.
11. Eng CM, Gurrón N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A-replacementtherapy in Fabry'sdisease. N Engl J Med 2001; 345: 9-16.
12. Markham A. Migalastat: First Global Approval. Drugs. 2016 Jul;76(11):1147-52
13. Philippart, M.; Franklin, S.S.; Gordon, A. Reversal of aninbornsphingolipidosis (Fabry'sdisease) bykidneytransplantation. Ann. Intern. Med. 1972, 77, 195–200.
14. Clarke, J.T.; Guttman, R.D.; Wolfe, L.S.; Beaudoin, J.G.; Morehouse, D.D. Enzymereplacementtherapyby renal allotransplantation in Fabry'sdisease. N. Engl. J. Med. 1972, 287, 1215–1218.
15. W Kramer, J Thormann, K Mueller, H Frenzel. ProgressiveCardiacInvolvementbyFabry'sDiseaseDespiteSuccessful Renal Allotransplantation. Int J Cardiol 1985 Jan;7(1):72-5.
16. Touraine, J.L.; Malik, M.C.; Perrot, H.; Maire, I.; Revillard, J.P.; Grosshans, E.; Traeger, J. Fabry'sdisease: Twopatientsimprovedby fetal livercells (author'stransl). Nouv. PresseMed. 1979, 8, 1499–1503.
17. Likhitsup, A.; Helzberg, J.H.; Alba, L.M.; Larkin, M.K.; Cummings, L.; Island, E.R.; Lustig, R.M.; Forster, J. PersistentAlpha-galactosidase A DeficiencyAfterSimultaneousLiver-kidneyTransplantation in a PatientwithFabryDisease. Transplantation 2018, 102, e361.
18. Barnes, B.A.; Bergan, J.J. AdvisoryCommittee to the Renal TransplantRegistry. Renal transplantation in Congenital and MetabolicDiseases A reportfromthe ASC/NIH Renal TransplantRegistry. JAMA 1975, 232,148–153.
19. Maizel, S.E.; Simmons, R.L.; Kjellstrand, C.; Fryd, D.S. Ten-yearexperience in renal transplantationforFabry'sdisease. Transplant. Proc. 1981, 13 Pt 1, 57–59.
20. Tsakiris, D.; Simpson, H.K.; Jones, E.H.; Briggs, J.D.; Elinder, C.G.; Mendel, S.; Piccoli, G.; dos Santos, J.P.; Tognoni, G.; Vanrenterghem, Y.; et al. Reportonmanagement of renalefailure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacementtherapy in the ERA-EDTA Registry. Nephrol. Dial. Transplant. 1996, 11 (Suppl. S7), 4–20.

21. Ojo, A.; Meier-Kriesche, H.U.; Friedman, G.; Hanson, J.; Cibrik, D.; Leichtman, A.; Kaplan, B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000, 69, 2337–2339.
22. Inderbitzin, D.; Avital, I.; Largiadèr, F.; Vogt, B.; Candinas, D. Kidney transplantation improves survival and is indicated in Fabry's disease. *Transplant. Proc.* 2005, 37, 4211–4214
23. Ersözlü, S.; Desnick, R.J.; Huynh-Do, U.; Canaan-Kühl, S.; Barbey, F.; Genitsch, V.; Mueller, T.F.; Cheetham, M.; Flammer, A.J.; Schaub, S.; et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease. *Transplantation* 2018, 102, 1924–1933.