

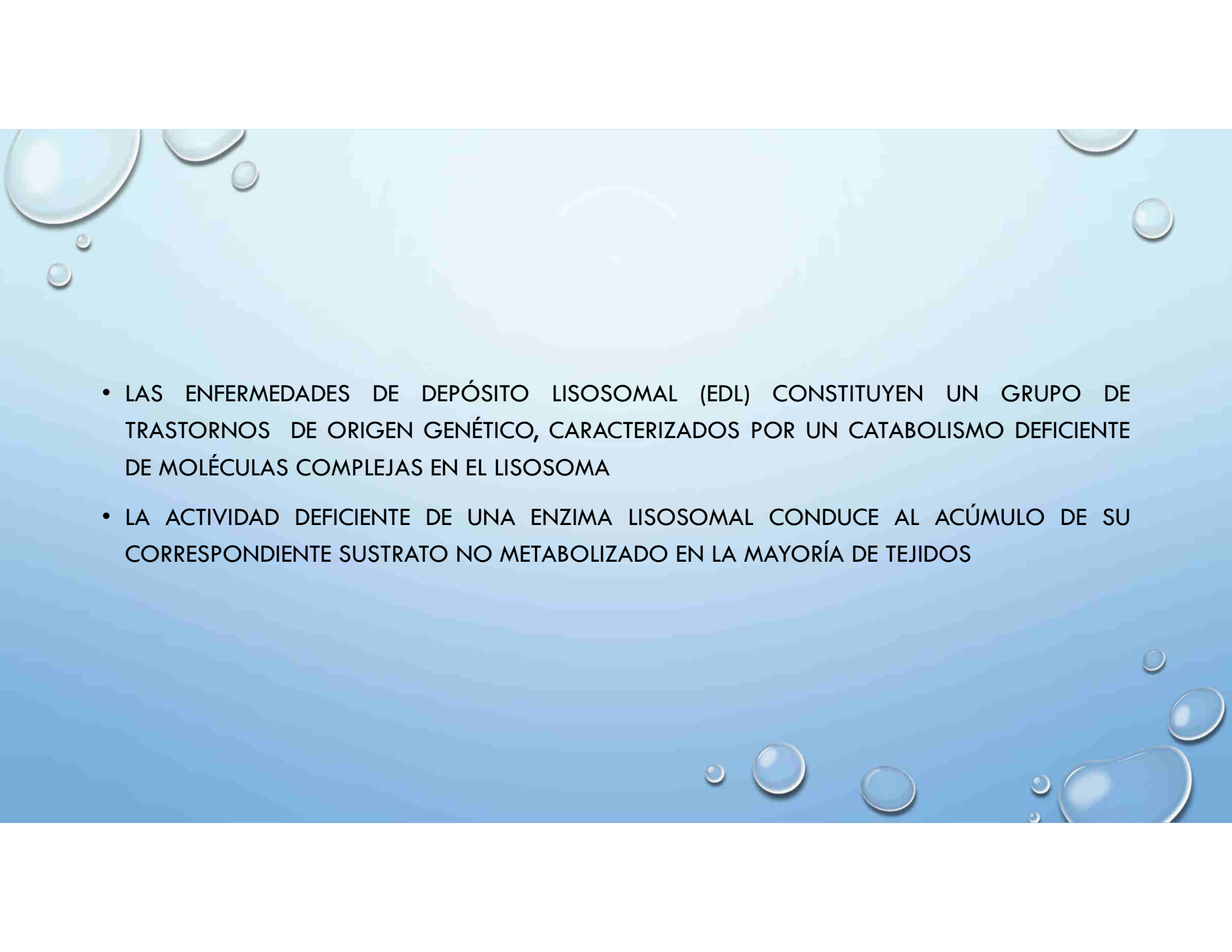
VISIÓN DEL INTERNISTA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

MIGUEL ÁNGEL BARBA ROMERO

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

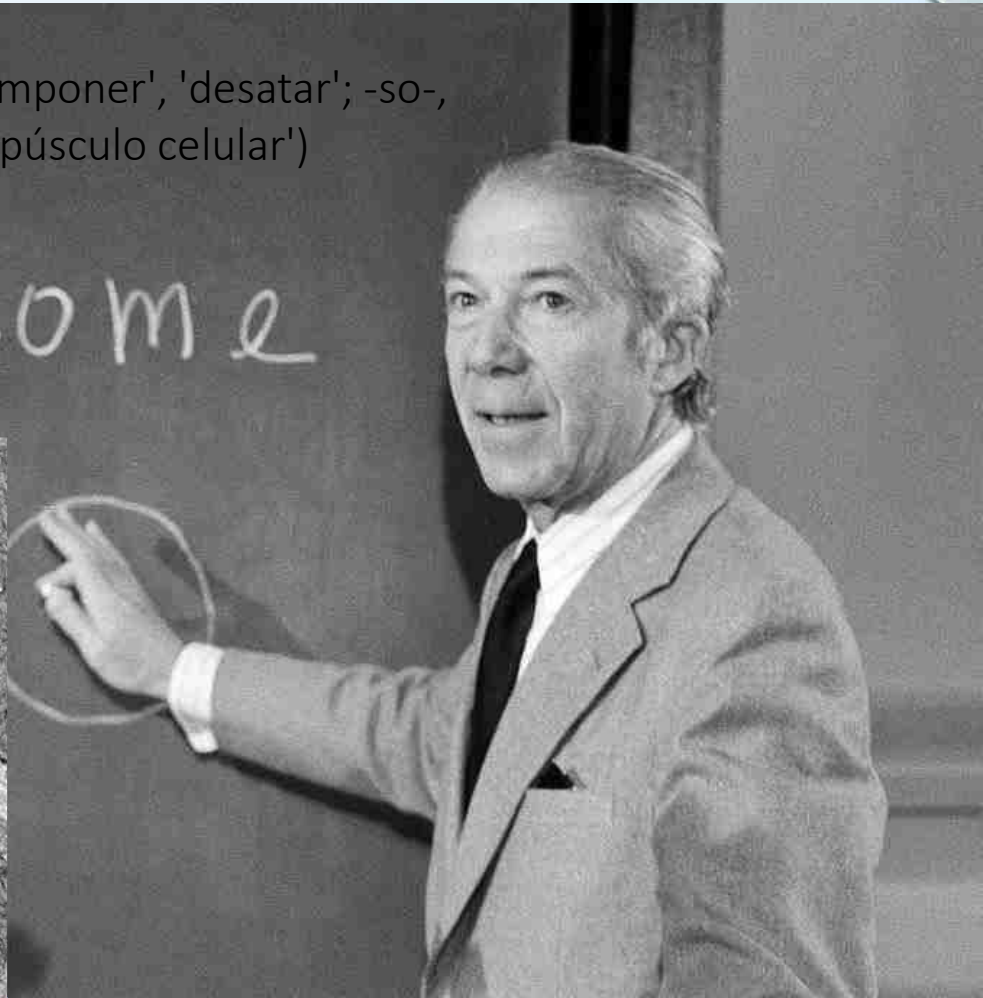
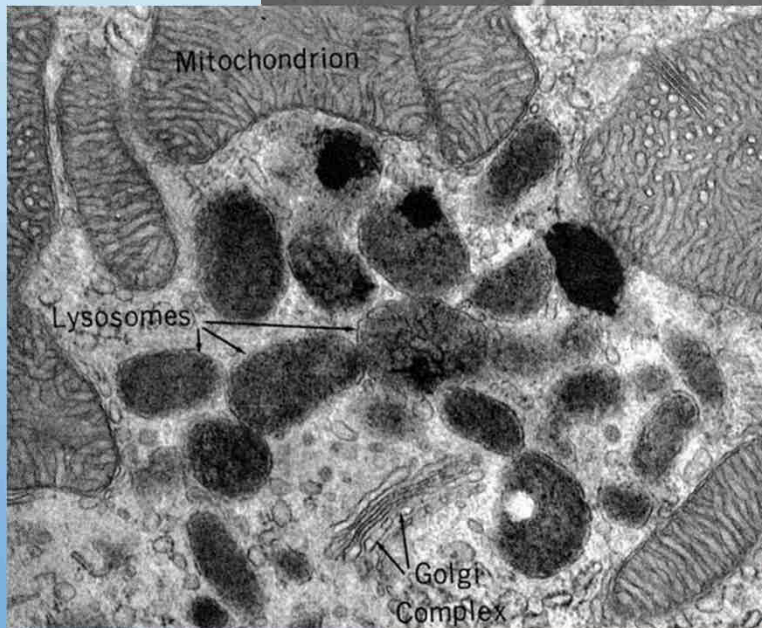


Palma de Mallorca. 5 de noviembre de 2021

- 
- The background of the slide features a light blue to white gradient. It is decorated with several realistic water droplets of varying sizes, some with highlights and shadows, giving them a 3D appearance. The droplets are scattered across the top and bottom edges of the slide.
- LAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL (EDL) CONSTITUYEN UN GRUPO DE TRASTORNOS DE ORIGEN GENÉTICO, CARACTERIZADOS POR UN CATABOLISMO DEFICIENTE DE MOLÉCULAS COMPLEJAS EN EL LISOSOMA
 - LA ACTIVIDAD DEFICIENTE DE UNA ENZIMA LISOSOMAL CONDUCE AL ACÚMULO DE SU CORRESPONDIENTE SUSTRATO NO METABOLIZADO EN LA MAYORÍA DE TEJIDOS

Del griego "lýo" ('descomponer', 'desatar'; -so-, 'acción'); y "sôma" ('corpúsculo celular')

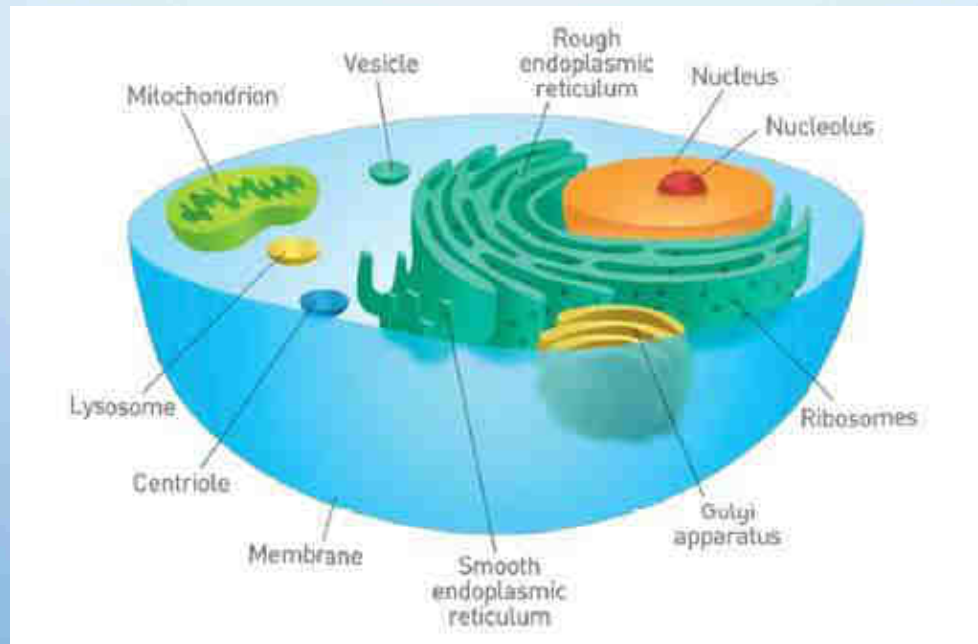
Lysosome



Fuente: <https://lacienciaporgusto.blogspot.com.es/2013/05/de-duve-el-viajero-de-la-celula.html>

El lisosoma

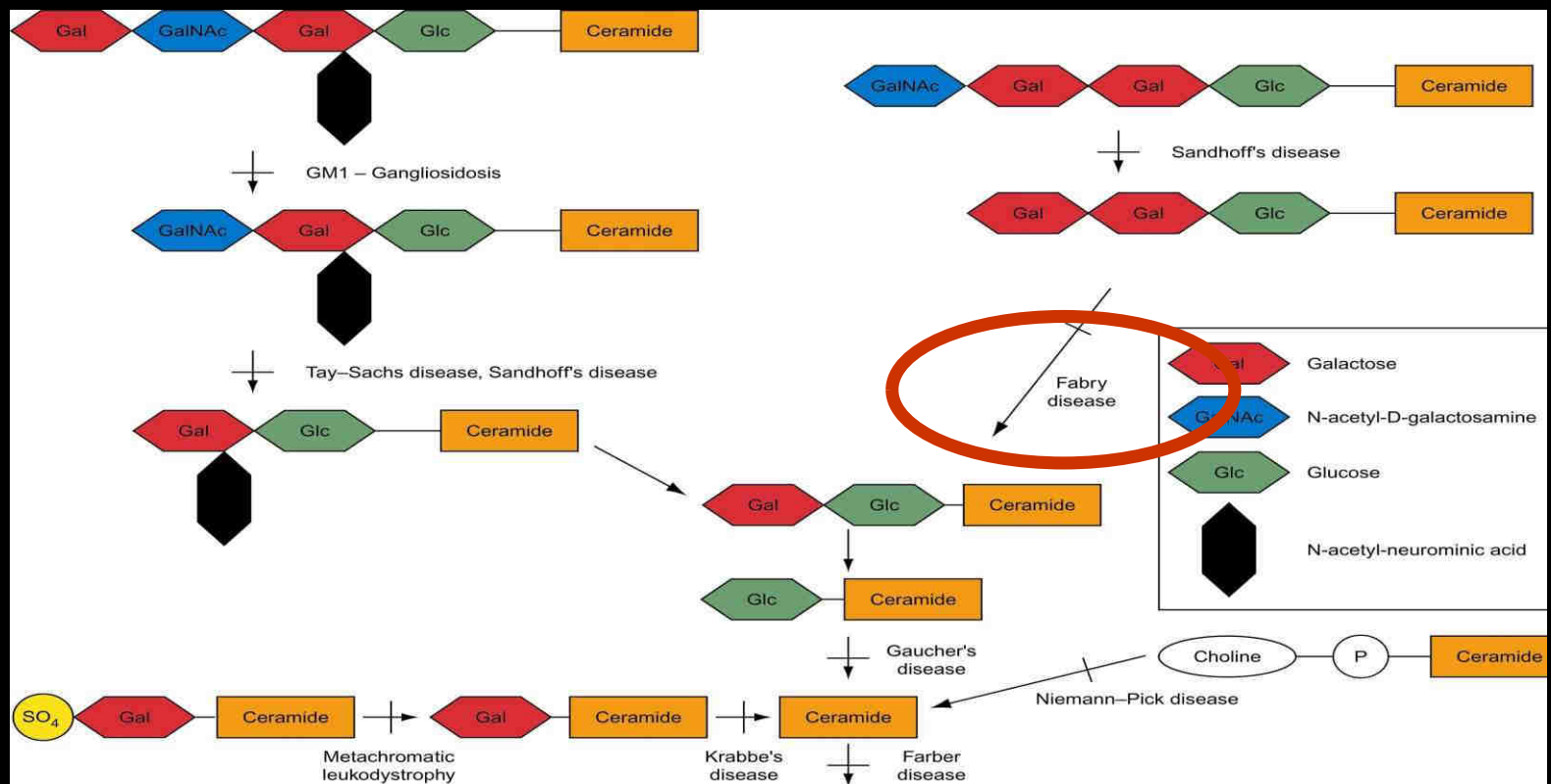
- Organelo subcelular capaz de **degradar** proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos
- ↓Actividad enzimática→ Acúmulo de sustrato



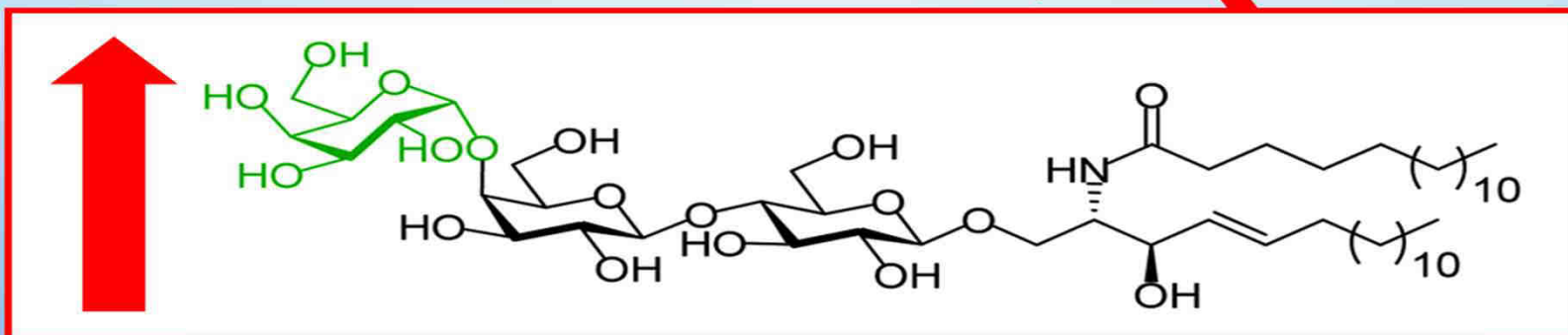


ENFERMEDAD DE FABRY

- ENFERMEDAD POR DEPÓSITO LISOSÓMICO
- TRASTORNO, LIGADO AL CROMOSOMA X, DEL METABOLISMO DE LOS GLICOESFINGOLIPIDOS
- DEFICIENCIA DE ALFA-GALACTOSIDASA A (GLA)

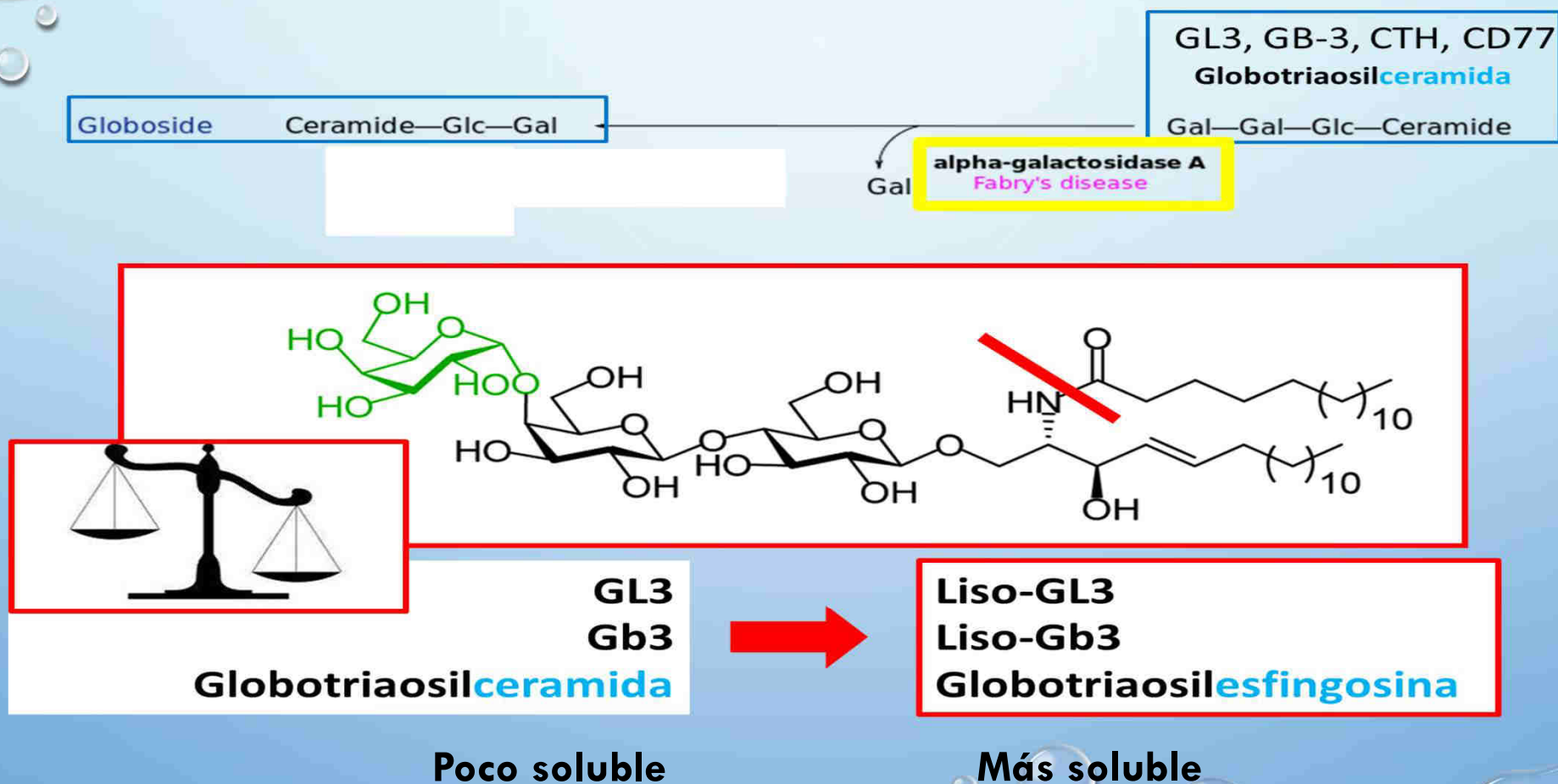


Degradación de glucolípidos: Alfa-Galactosidasa A

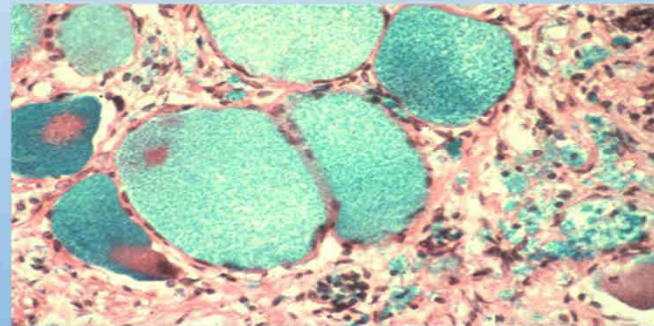
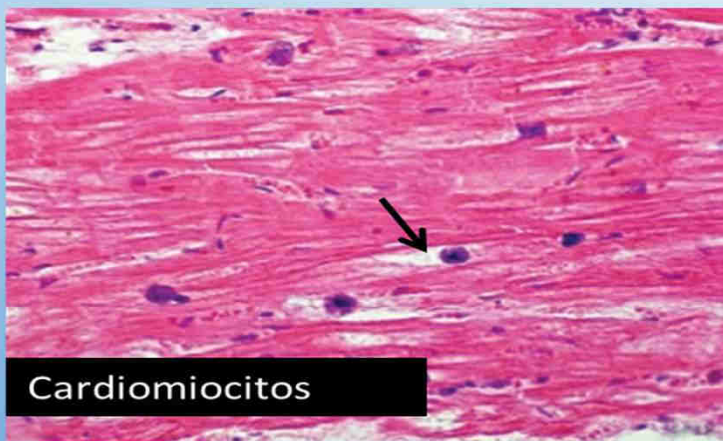
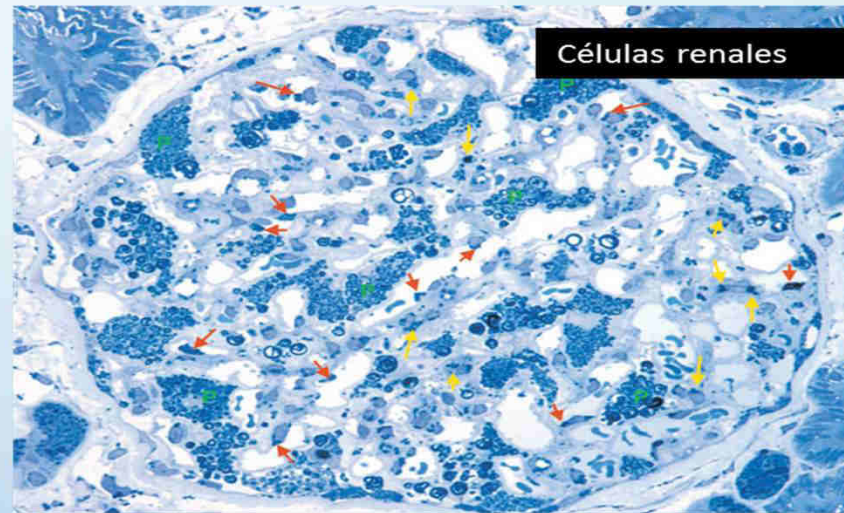
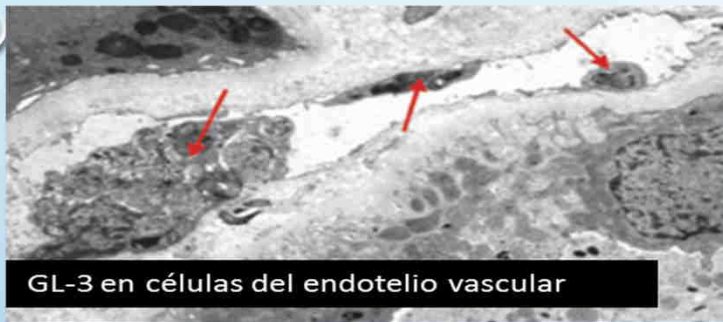


GL3
Gb3
Globotriaosilceramida

El origen de liso-GL3: una vía alternativa

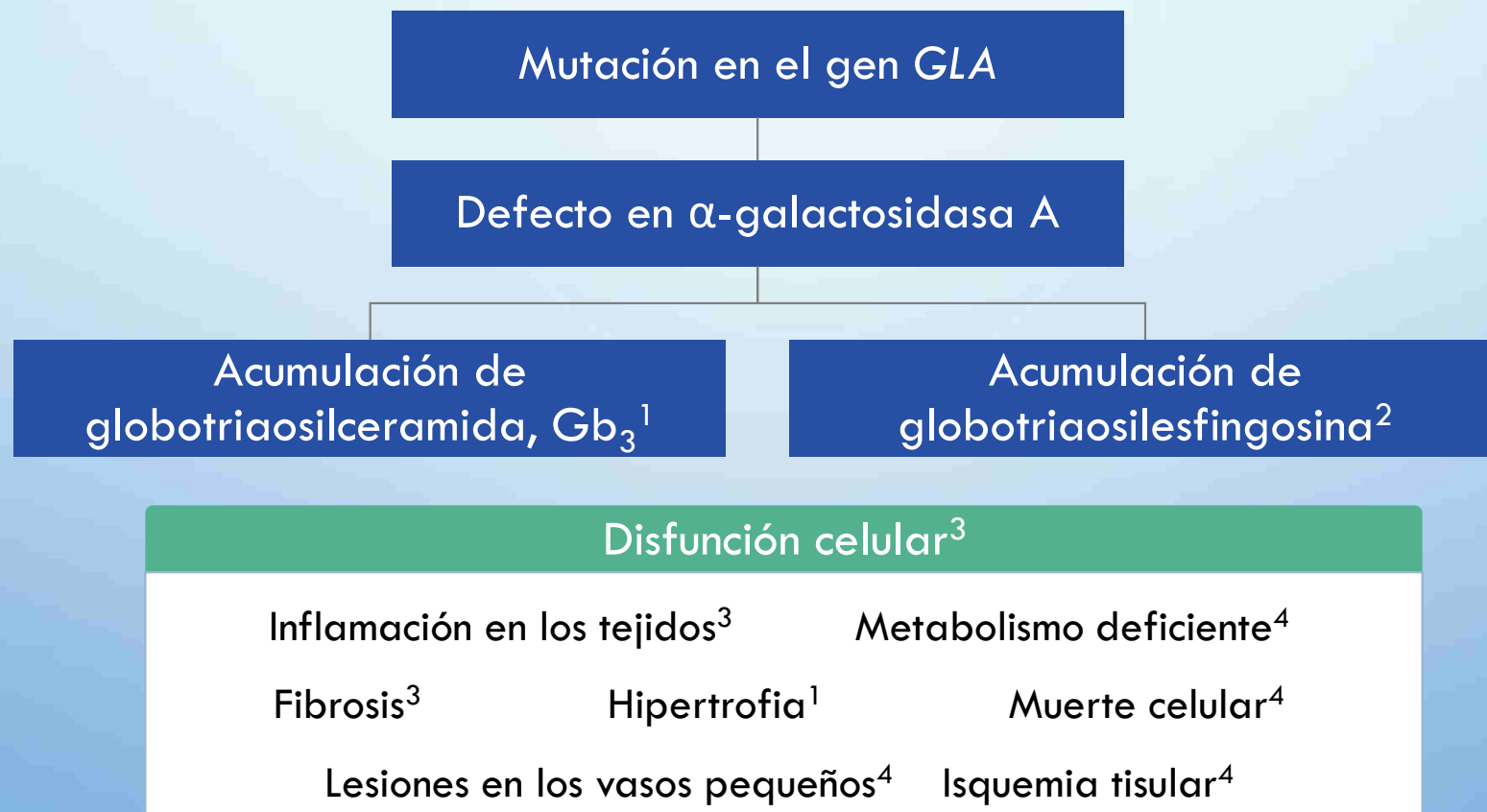


GL-3 se acumula en diversos tejidos y tipos celulares



Thurberg et al. Kidney Int 2002;62:1933-46; Linhart et al. Heart 2007;93: 528-35; Burlina et al. BMC Neurol. 2011;11:61.

ACUMULACIÓN DE ESFINGOLÍPIDOS EN LA ENFERMEDAD DE FABRY



1. MacDermot et al. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:13-4;

2. Pinto et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 28;5:14;

3. Zarate and Hopkin. *Lancet.* 2008 Oct 18;372:1427-35;

4. Germain . *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Nov 22;5:30

- LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA ESTÁ AUMENTADA
- LOS GLICOESFINGOLÍPIDOS INCREMENTAN LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN LEUCOCITARIA AL ENDOTELIO Y DE LA INTEGRINA MAC-1 EN LEUCOCITOS
- HIPERHOMOCISTEINEMIA EN UN 21%
- PRESENCIA DE AC ANTI-CARDIOLIPINA EN UN 14% Y DE ANTICOAGULANTE LÚPICO EN UN 34%

DeGraba T et al, Ann Neurol 2000, 47:229-233

Sakuraba H et al, Clin Genet 1987, 31:349-35

Baron K et al 3rd International symposium on LSD, Santiago de Compostela, 2003

Aggio M et al, 5th International symposium on LSD, Valencia, 2005

LISO-GB 3. NO SOLO UN BIOMARCADOR...

- PROMUEVE EN PODOCITOS UNA RESPUESTA FIBROGÉNICA E INFLAMATORIA MEDIADA POR LA VÍA NOTCH-1, QUE PUEDE CONTRIBUIR AL DESARROLLO DE NEFROPATÍA¹.
- INHIBE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE FIBROBLASTOS A MIOFIBROBLASTOS, REDUCIENDO LA SÍNTESIS DE COLÁGENO Y POR TANTO AFECTANDO AL REMODELADO VASCULAR².
- INHIBE DE MANERA DIRECTA LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA GLA E INDUCE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS MUSCULARES LISAS³.
- ESTIMULA LA SOBRE EXPRESIÓN DE LOS CANALES DE CA DEPENDIENTES DE VOLTAJE EN LAS NEURONAS NOCICEPTIVAS, SUGIRIENDO UNA POSIBLE INDUCCIÓN DE DOLOR A TRAVÉS DE UNA ACCIÓN DIRECTA SOBRE LAS NEURONAS SENSORIALES⁴.
- EL CORAZÓN PARECE SER MÁS SENSIBLE QUE OTROS ÓRGANOS A LOS EFECTOS DE LA LISO-GB3⁵

1. Sanchez-Niño MD *et al. Hum. Mol. Genet.* 2015; 24: 5720–5732.

2. Choi JY *et al. Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 468: 883–888.

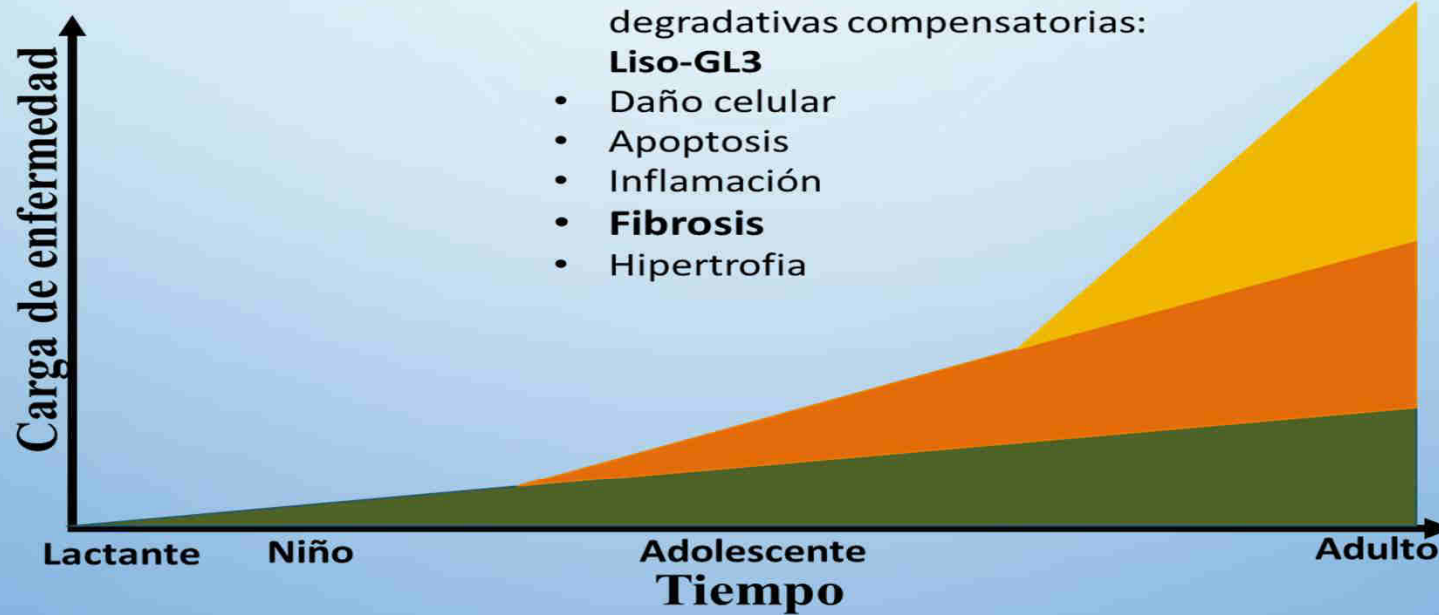
3. Aerts JM *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008; 105: 2812–2817.

4. Choi L *et al. Neurosci Lett.* 2015; 594: 163–168.

5. Lavalle L *et al. PlosONE.* 2018; 13: e0193550.



- Activación de otras vías degradativas compensatorias:
Liso-GL3
- Daño celular
- Apoptosis
- Inflamación
- **Fibrosis**
- Hipertrofia



ANDERSON-FABRY 1898

JOHANES FABRY (1860-1930) Y WILLIAM ANDERSON (1842-1900)

Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae).

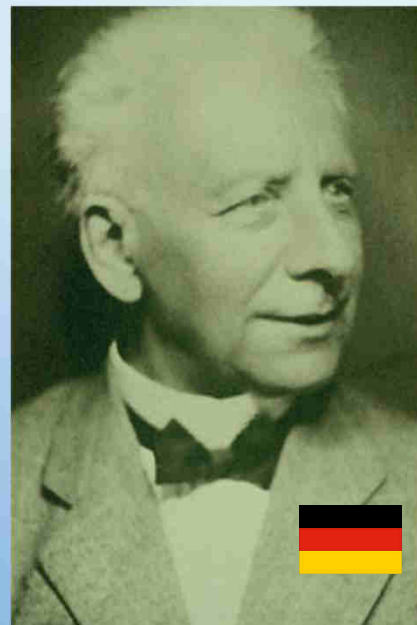
Von
Dr. med. Joh. Fabry in Dortmund.
(Hierzu Tafel VII—XI.)

Die im Folgenden mitgetheilte Krankengeschichte, welche wir in letzter Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten, bietet, wie wir glauben, ein nicht geringes Interesse dar, weil der Fall nach genauer Durchsicht der Literatur klinisch als ein Unicum bezeichnet werden muss und ebenso pathologisch-anatomisch. Zugleich aber begeben wir uns überhaupt auf ein Gebiet der Dermatosen, welches nach der Eintheilung der verschiedenen zur Hauptgruppe gehörenden Krankheitsbilder, nach der pathologischen Anatomie und endlich nach der Ätiologie ein allerdings viel behauptes, aber keineswegs ausgebautes Feld darstellt.

Es zeigt sich das heftigste schon darin, dass selbst die Lehrbücher über Hautkrankheiten, auch die neueren, kaum einen übereinstimmenden Standpunkt einnehmen.

Wenn wir nun etwas weiter ausholen, so möchten wir hinsichtlich der Purpura-Erkrankungen am liebsten der Auffassung Schwimmer's in Ziemssen's Handbuch folgen, der 1. Purpura simplex haem., 2. Purpura rheumatica haem., 3. Morbus maculosus Werlhofii und 4. Purpura scortifica unter ein Genus bringen und als Abarten ein und derselben Erkrankung bezeichnen will. Und zwar aus folgenden Gründen mit Recht.

Einheitlich und allen Affectionen gemeinsam ist die Primärflorescenz, das klinische Charakteristicum, nämlich ein tief dunkelblauer bis braunrother Fleck, der auf Fingerdruck etwas abbläset, aber nicht verschwindet. Petechiae, Vires, Echyminen und Echyomata, sind nichts weiter als Bezieh-



THE BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY.

APRIL, 1898.

A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."

BY WILLIAM ANDERSON, F.R.C.S.

It is twenty years ago since the disease now known as Angio-keratoma was first described by Cottle in the *Br. Group's Hospital Reports* (1878), but the record long escaped notice. A case seen by Crocker in 1885 is mentioned in his work on "Diseases of the Skin." In 1886 and 1895 a number of cases were published independently by Colcott Fox. In 1890 the anatomical seat of the condition was recognized by Mibelli, and further careful and minute observations were added by Fringle in 1891. Since this time many cases have been reported by Dubreuilh, Tommasoli, Philborge, Andry, Joseph, Fordyce, and others.

The disease may be described as a multiple capillary angiectasis, tending to the formation of small tumour-like prominences under the epidermis. It is almost invariably localised to the hands or feet, or both, but occasionally invading other parts of the body. In the hands and feet it is nearly always associated with a tendency to chilblains, and sometimes with more or less local asphyxia, and the superjacent epidermis undergoes a verrucose thickening (whence the name "keratoma"), but the cuticular hypertrophy is absent when the growths affect other parts of the body, and is, therefore, not an essential part of the complaint. It appears to be equally common in

* The case was shown at the Dermatological Society of London in December last, but the notes were held over until they could be published in full.
† *Journal of Cutaneous and Genito-Urinary Diseases*, N.Y., March, 1896.
Full bibliographical references will be found in this article.

VOL. X.

L

LA INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Reino Unido

1:366,000 (varones)¹

1:339,000 (mujeres portadoras)²

Países Bajos

1:468,000³

Italia

1:37,000 (varones)⁴

US (Sólo Missouri)

1:2,913⁷

Australia

1:117,000⁵

Taiwan

1:1,250 (varones)⁶

1:40,840 (mujeres)⁶

Incidencia estimada

Prevalencia estimada

1. MacDermot et al. *J Med Genet* 2001;38:750-760;
2. MacDermot et al. *J Med Genet* 2001;38:769-775;
3. Poorthuis et al. *Hum Genet* 1999;105:151-156;
4. Spada et al. *Am J Hum Genet* 2006;79:31-40;
5. Meikle et al. *JAMA* 1999;281:249-254;
6. Hwu et al. *Hum Mutat* 2009;30:1397-1405;
7. Hopkins PV et al. *J Pediatr* 2015;166:172-7

Prevalencia de la enfermedad de Fabry

Table 1 Prevalence of previously unrecognised Fabry Disease in males by screening specialty clinics

Clinic type/study	Studies (n)	Males screened (n)	Overall positive n (%)	Revised by phenotype					% of all variants
				Pathogenic Total n (%)	Classic n (%)	Later-onset n (%)	Type 1:type 2 ratio	Benign Benign n (%)	
Haemodialysis									
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (Enzyme and DNA data)	12	7182	24 (0.33)						
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (DNA only)*†	11	6618	24 (0.36)	21 (0.32)	13 (0.20)	8 (0.12)	3:2	3 (0.05)	12.5
Additional studies, 2009–2017	16	17 336	77 (0.44)	29 (0.17)					
Combined data, 1995–2017*	27	23 954	101 (0.42)	50 (0.21)					
Caucasian*	18	14 398	68 (0.47)	35 (0.24)					
Asian	9	9556	33 (0.35)	15 (0.16)					
Renal transplantation									
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (Enzyme and DNA data)	2	1584	6 (0.38)						
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (DNA only)	2	1584	6 (0.38)	5 (0.32)					
Additional studies, 2009–2017	1	447	5 (1.12)	0 (0.00)					
Combined data, 1995–2017	3	2031	11 (0.54)	5 (0.25)	3 (0.15)	2 (0.10)	3:2	6 (0.30)	54.5
Caucasian	3	2031	11 (0.54)	5 (0.25)	3 (0.15)	2 (0.10)	3:2	6 (0.30)	54.5
Asian	0	–	–						
Cardiac: LVH and HCM									
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (Enzyme and DNA data)	3	711	19 (2.67)						
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (DNA only)	3	711	19 (2.67)	15 (2.11)					
Additional studies, 2009–2017‡	13	3343	30 (0.90)	23 (0.69)					
Combined data, 1995–2017‡	16	4054	49 (1.21)	38 (0.94)					
Caucasian‡	13	2909	37 (1.27)	29 (1.00)					
Asian	3	1145	12 (1.05)	9 (0.79)					
Stroke									
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (Enzyme and DNA data)	2	496	21 (4.23)						
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (DNA only)*	1	64	0	–					
Additional studies, 2009–2017	15	3840	26 (0.68)	5 (0.13)					
Combined data, 1995–2017*	16	3904	26 (0.67)	5 (0.13)					
Caucasian*	13	2773	16 (0.58)	5 (0.18)					
Asian	3	1131	10 (0.88)	0 (0.00)					

MAX 0,32
MIN 0,00
Datos combinados 1995–2017

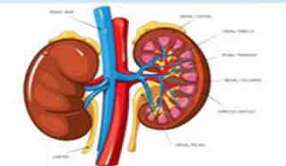
MAX 2,11
MIN 0,69
Datos combinados 1995–2017

MAX 0,18
MIN 0

MAX 0,32

MIN 0,00

Datos combinados 1995-2017 = **0,21**



MAX 2,11

MIN 0,69

Datos combinados 1995-2017 = **0,94**



MAX 0,18

MIN 0

Datos combinados 1995-2017 = **0,11**



Forster *et al* (2008) (haemodialysis studies) and Kottis *et al* (2005) (stroke studies) did not contribute to this analysis.
 †Palecek *et al* (2014) reported GLA mutation, p.Y152H, as pathogenic; the authors of this report have not confirmed this variant in expression studies.
 ‡Bekri *et al* (2005) (included in Linthorst *et al*, 2010) reported IVS6-22T>C as a benign variant; the authors of this report have not confirmed this variant in expression studies.
 GLA, α-galactosidase A; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LVH, left ventricular hypertrophy.

Prevalencia de la enfermedad de Fabry

Table 2 Prevalence of previously unrecognised FD in females by screening specialty clinics

Clinic type/study	Studies (n)	Females screened (n)	Overall positive n (%)	Revised by phenotype					Benign n (%)	% of all variants
				Pathogenic Total n (%)	Classic n (%)	Later-onset n (%)	Type 1:type 2 ratio			
Haemodialysis										
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (Enzyme and DNA data)	8	4179	4 (0.10)							
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (DNA only)†‡	8	4179	4 (0.10)	1 (0.02)	0	1 (0.02)	0:1	3 (0.07)	75.0	
Additional studies 2009–2017	12	8687	83* (0.96)	18 (0.21)						
Combined data, 1995–2017†‡	20	12 866	87* (0.68)	19 (0.15)						
Caucasian†‡	13	8314	73* (0.88)	18 (0.22)						
Asian	7	4552	14 (0.31)	1 (0.02)						
Renal transplantation										
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (Enzyme and DNA data)	1	395	0 (0.0)							
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (DNA only)	1	395	0.00	0.00						
Additional studies, 2009–2017	1	648	3 (0.46)	0 (0.00)						
Combined data, 1995–2017	2	1043	3 (0.29)	0 (0.00)				3 (0.29)	100.0	
Caucasian	2	1043	3 (0.29)	0 (0.00)				3 (0.29)	100.0	
Asian	0	—	—	—						
Cardiac										
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (Enzyme and DNA data)	2	214	6 (2.8)							
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (DNA only)	2	214	6 (2.8)	5 (2.34)						
Additional studies, 2009–2017	10	1223	16 (1.31)	8 (0.65)						
Combined data, 1995–2017	12	1437	22 (1.53)	13 (0.9)						
Caucasian	12	1437	22 (1.53)	13 (0.9)						
Asian	0	—	—	—						
Stroke										
Linthorst <i>et al</i> , 2010	2	328	7 (2.13)							
Linthorst <i>et al</i> , 2010 (DNA only)†	1	39	0	—						
Additional studies, 2009–2017‡	13	2035	23 (1.13)	3 (0.15)						
Combined data, 1995–2017†‡	14	2074	23 (1.11)	3 (0.14)						
Caucasian*	12	1785	20 (1.12)	2 (0.11)						
Asian	2	289	3 (1.04)	1 (0.35)						

Romani *et al* (2005) (stroke studies) did not comment/report GLA mutations, data were excluded.
 †One mutation identified, N53K, was reported as Variant of Unknown Significance (VUS).
 ‡Romani *et al* reported p.D313Y as a benign variant and did not include this mutation in the analysis of this mutation was included in this analysis.
 FD, Fabry disease; GLA, α -galactosidase A.

MAX 0,22
MIN 0,02

Datos combinados 1995–

MAX 2,34
MIN 0,65

Datos combinados 1995–

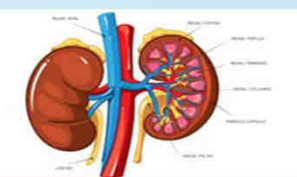
MAX 0,35
MIN 0,11

Datos combinados 1995–

MAX 0,22

MIN 0,02

Datos combinados 1995-2017= 0,15



MAX 2,34

MIN 0,65

Datos combinados 1995-2017= 0,9



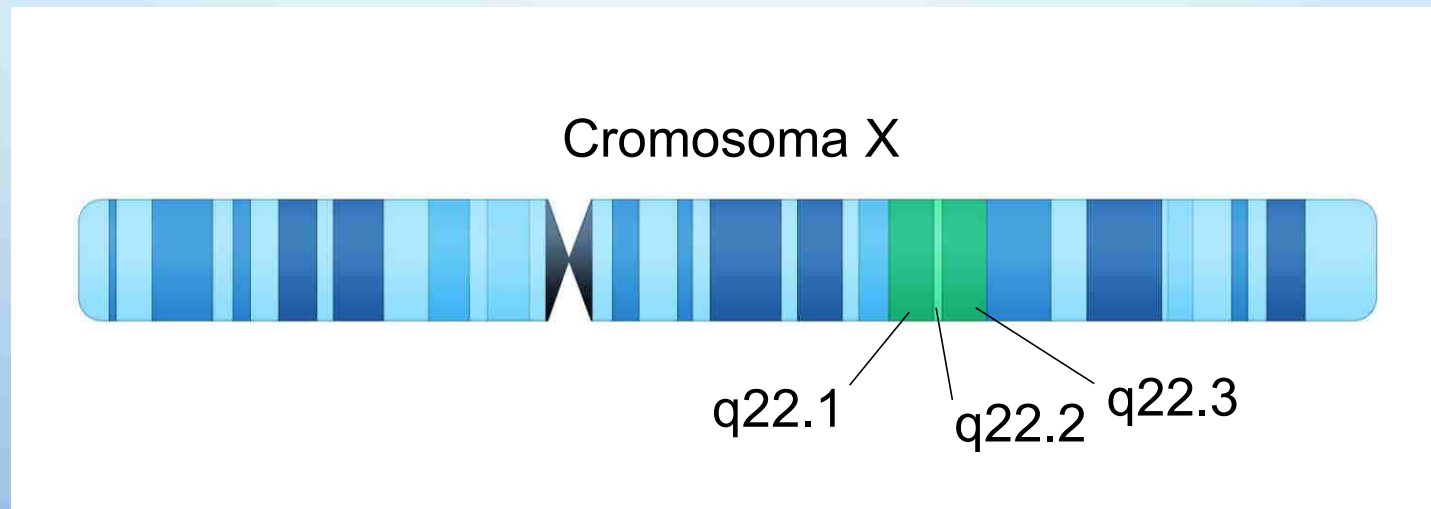
MAX 0,35

MIN 0,11

Datos combinados 1995-2017 = 0,14



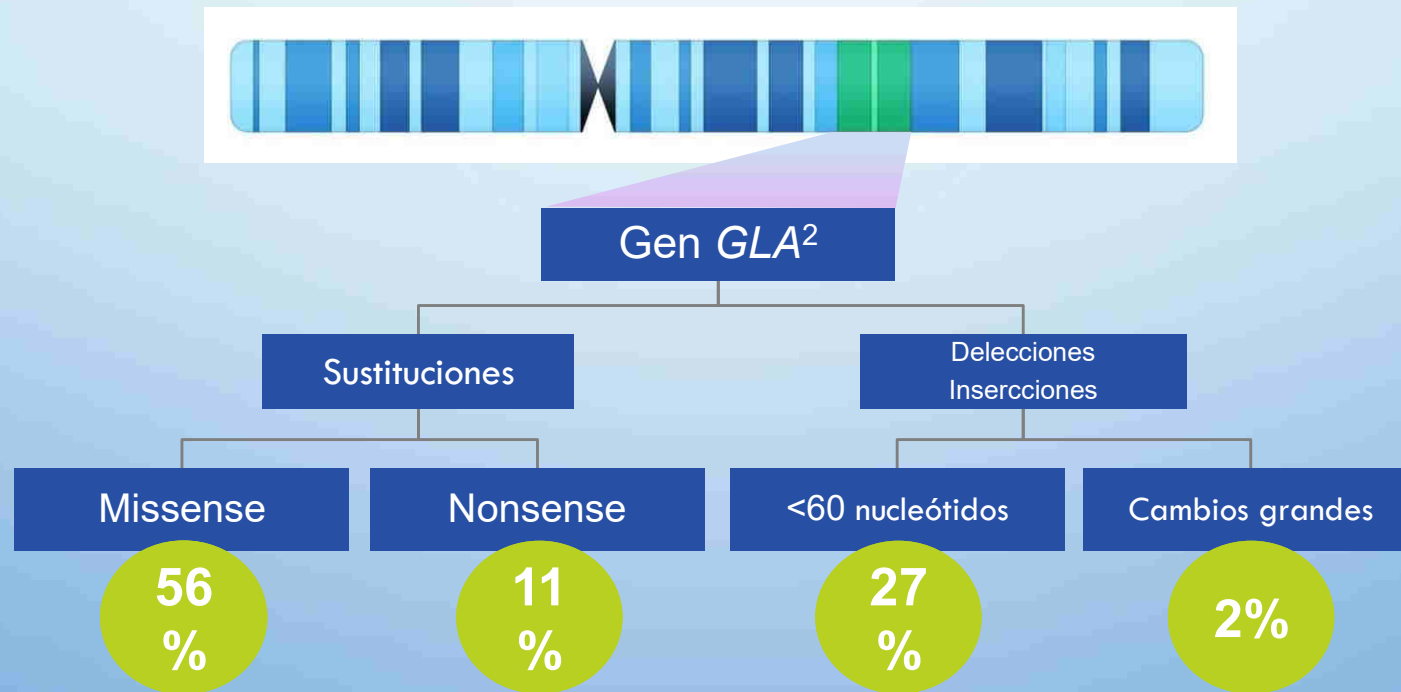
EL GEN GLA EN Xq22



Gal et al. en Mehta, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors.

Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 33.

>1000 MUTACIONES EN EL GEN GLA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY¹



¹Benjamin J Inherit Metab Dis. 2009 Jun;32(3):424-40; ²Gal et al. en Mehta, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 33.

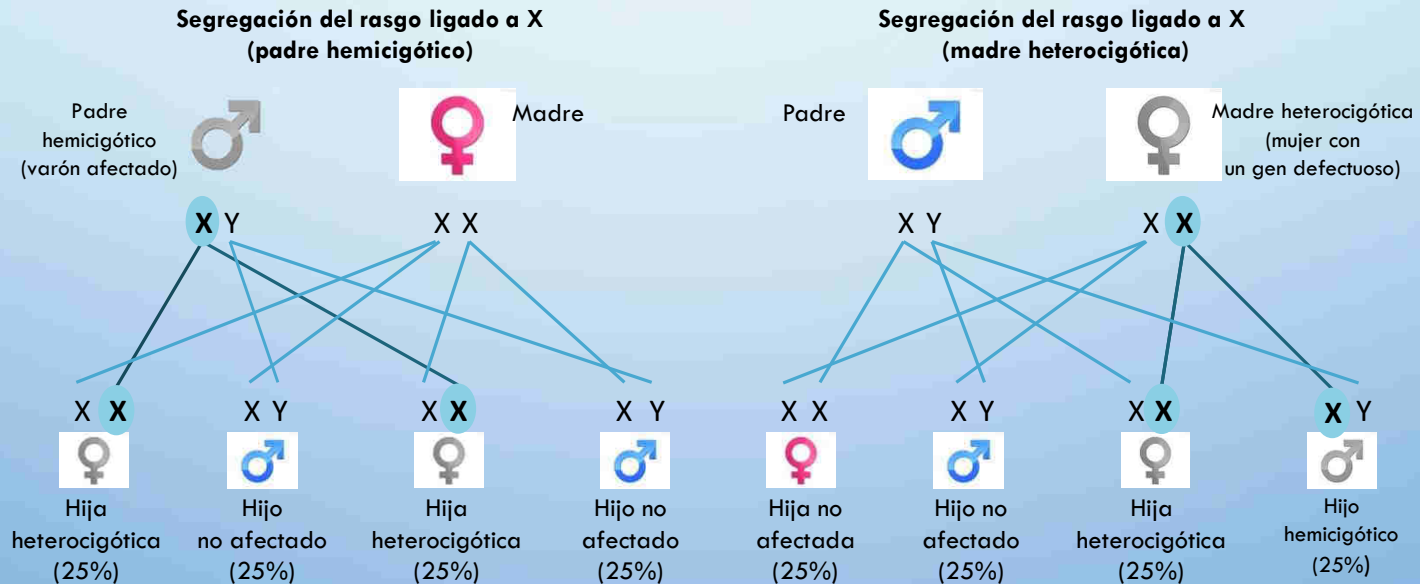
- **FENOTIPO CLÁSICO** SE ASOCIA A MUTACIONES QUE DESESTABILIZAN O ANULAN LA FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA.
- **EL FENOTIPO TARDÍO** SE CORRESPONDE CON MUTACIONES QUE ESTÁN ALEJADAS DEL CENTRO ACTIVO O DESESTABILIZAN LA EXPRESIÓN DEL GEN, PERO MANTIENEN UNA ACTIVIDAD RESIDUAL ALTA, ESTÁN ASOCIADAS A UN FENOTIPO DE DESARROLLO MÁS LENTO DE LA ENFERMEDAD.
- NO EXISTE CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Gal et al. en Mehta, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors.

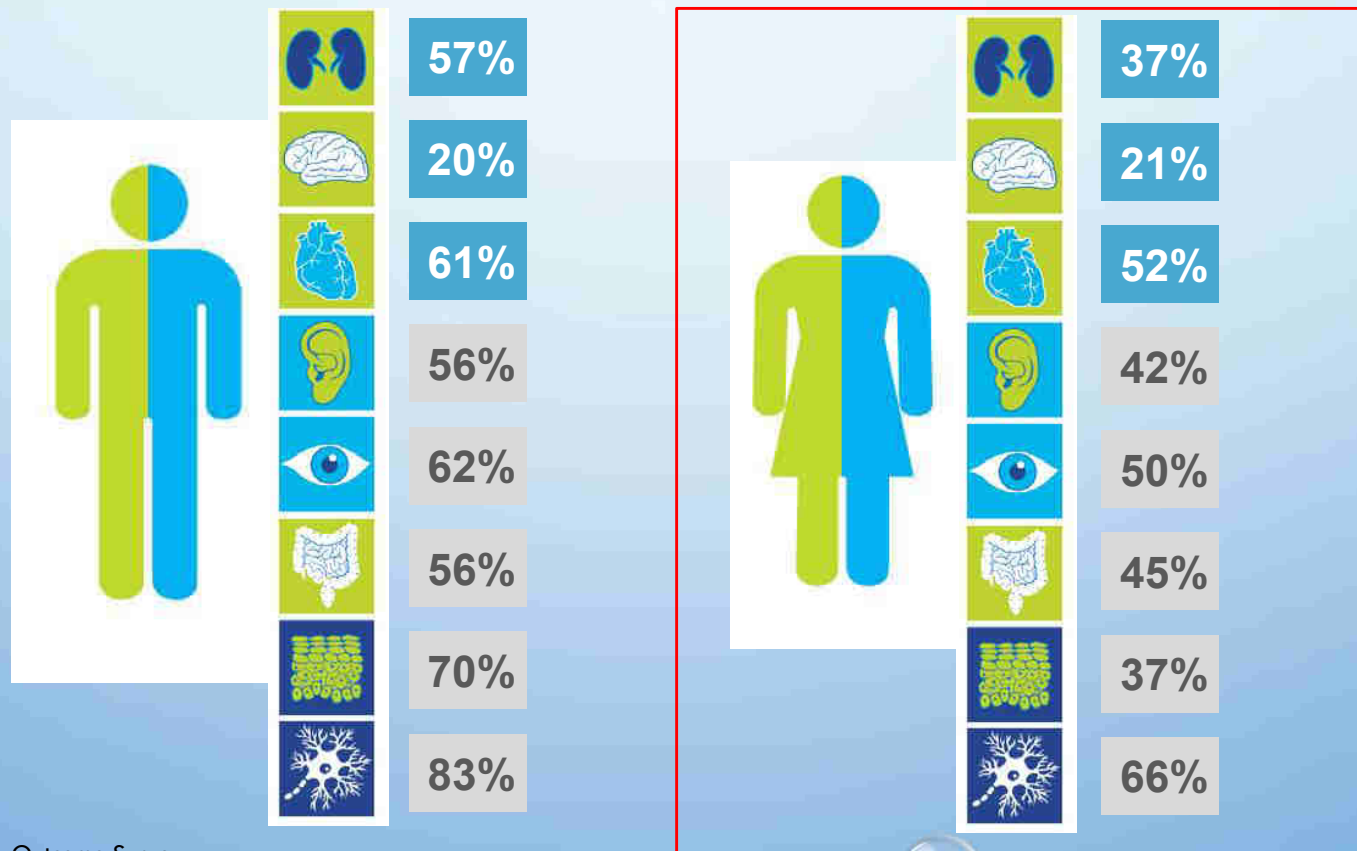
Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 33.

HERENCIA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

- LOS VARONES QUE TIENEN EL GEN DEFECTUOSO LO TRANSMITEN A TODAS SUS HIJAS Y A NINGUNO DE SUS HIJOS
- LAS MUJERES QUE TIENEN EL GEN DEFECTUOSO TIENEN UN 50% DE PROBABILIDADES DE TRANSMITIRLO CON CADA EMBARAZO

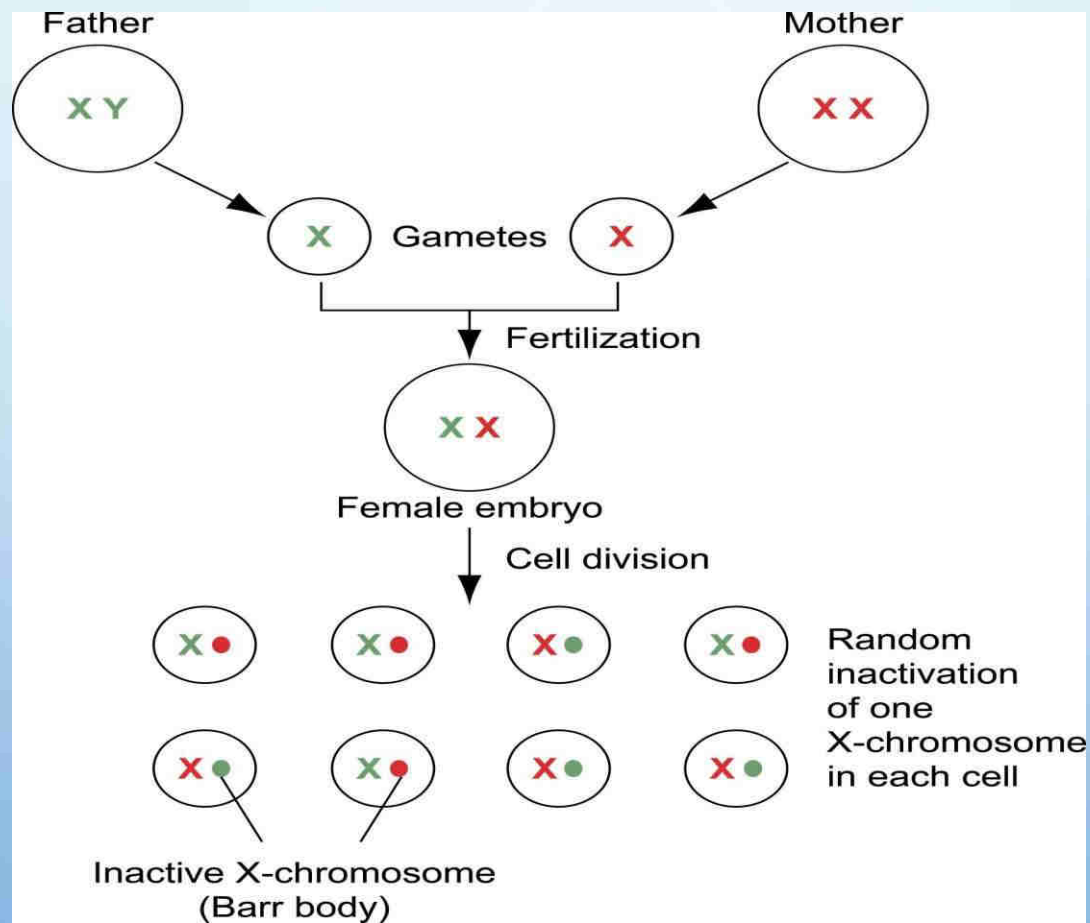


FRECUENCIA DE LOS SÍNTOMAS (FOS)

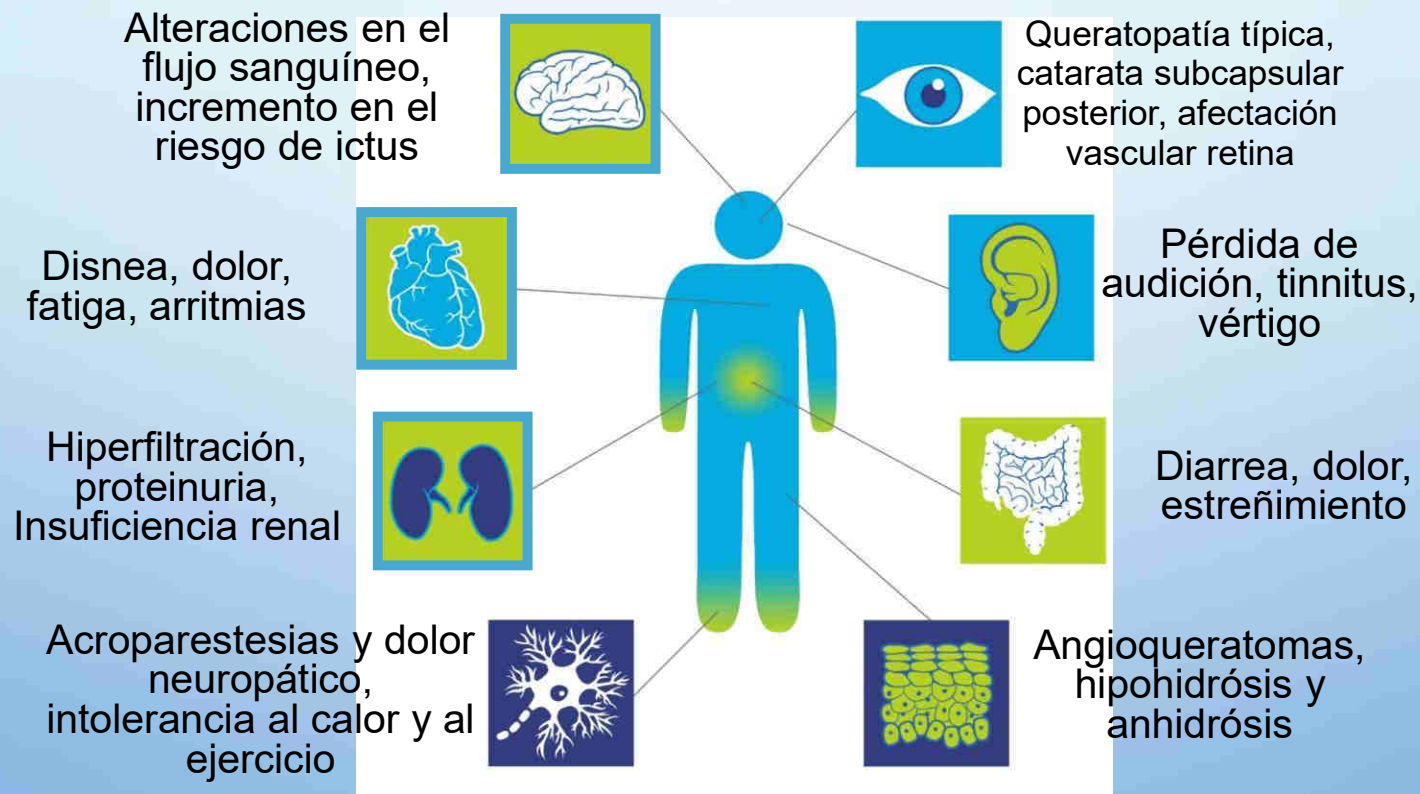


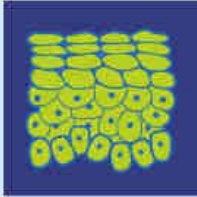
FOS, Fabry Outcome Survey

Beck Enn: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 16.



Lyon M. Nature. 1961 Apr 22;190:372-3.

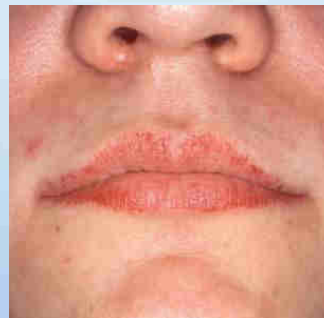




- SÍNTOMAS DERMATOLÓGICOS (TELANGIECTASIAS Y ANGIOQUERATOMAS) SON FRECUENTES (HASTA EN UN 78%) Y APARECEN DE FORMA TEMPRANA EN LA E.FABRY¹
- ANGIOQUERATOMAS SON TÍPICOS, NO EXCLUSIVOS, DISTRIBUIDOS EN EL TORSO Y REGIONES INGUINALES ("ZONA DEL BAÑADOR")^{2,3}
- PUEDEN APARECER INDIVIDUALMENTE O EN UN AMPLIO NÚMERO, QUE CUBREN UN ÁREA³



Angioqueratomas en región umbilical



Angioqueratomas en región labial



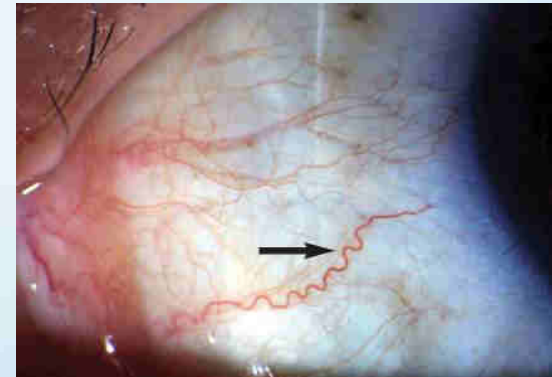
Angioqueratomas en el tronco



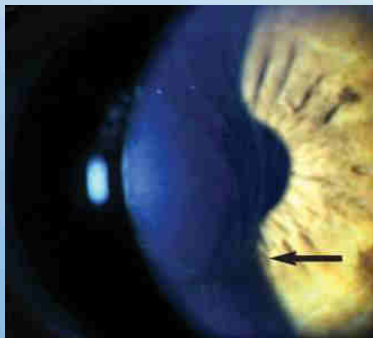
Cortesía del Dr. M. Atienzar Tobarra.
Anatomía Patológica. CHU Albacete



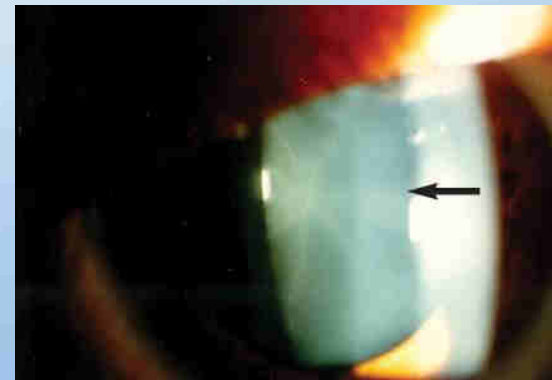
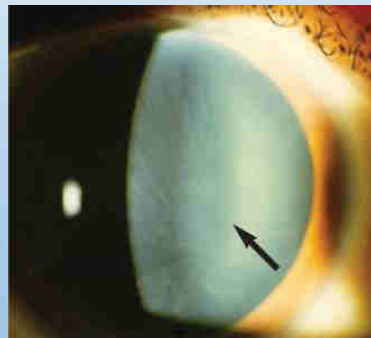
- SE OBSERVAN HASTA EN UN 62% DE LOS PACIENTES¹
- LAS MANIFESTACIONES MÁS FRECUENTES SON:^{2,3}
 - OPACIDAD CORNEAL (CORNEA VERTICILLATA)
 - ANORMALIDADES VASCULARES RETINIANAS (AUMENTO TORTUOSIDAD)
 - OPACIDAD DEL CRISTALINO (CATARATA ANTERIOR O SUBCAPSULAR POSTERIOR)



Anormalidad vascular retiniana
Sodi *et al*, 2006.²



Cornea verticillata. Sodi *et al*, 2006.²



Catarata Subcapsular posterior
Sodi *et al*, 2006.²

1. Mehta A. Eur J Clin Invest. 2004 Mar;34(3):236-42.; 2. Sodi en Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 26. 3. Brady RO JAMA. 2000 Dec 6;284(21):2771-5..

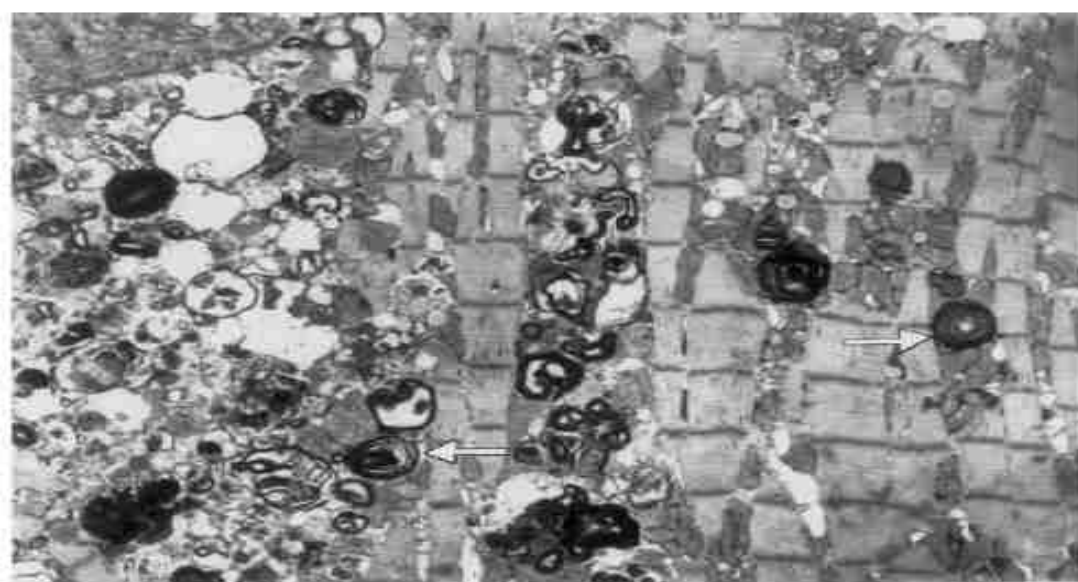


Figure 4. Electron microscopy of cardiac tissue (original magnification $\times 2000$).

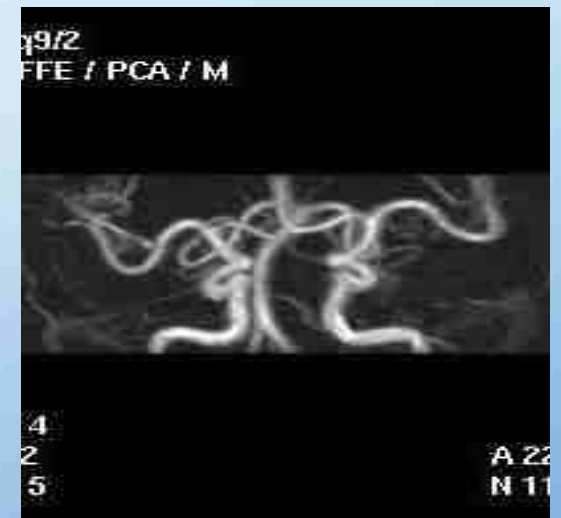
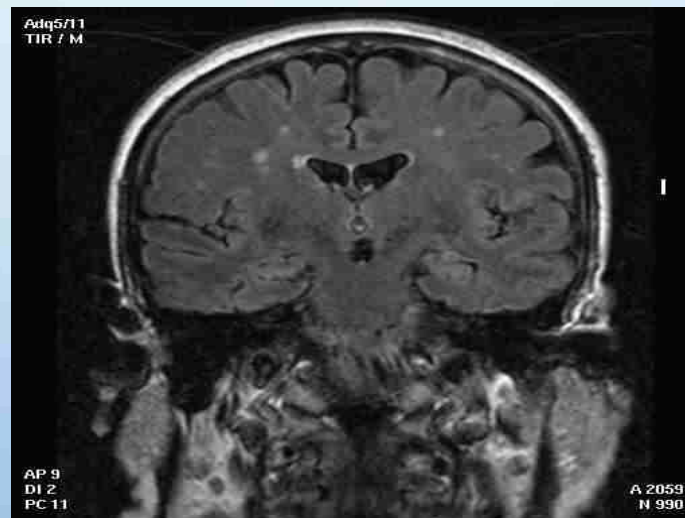


Figure 5. Gross specimen of explanted heart.

Restrictive Cardiomyopathy Secondary to Fabry's Disease

Warren J. Cantor, MD; Jagdish Butany, MB, BS; Mark Iwanochko, MD, MSC; Peter Liu, MD

(Circulation. 1998;98:1457-1459.)



Cortesía Dr. Lorenzo Abad, Servicio de Radiología, C.H.U. Albacete

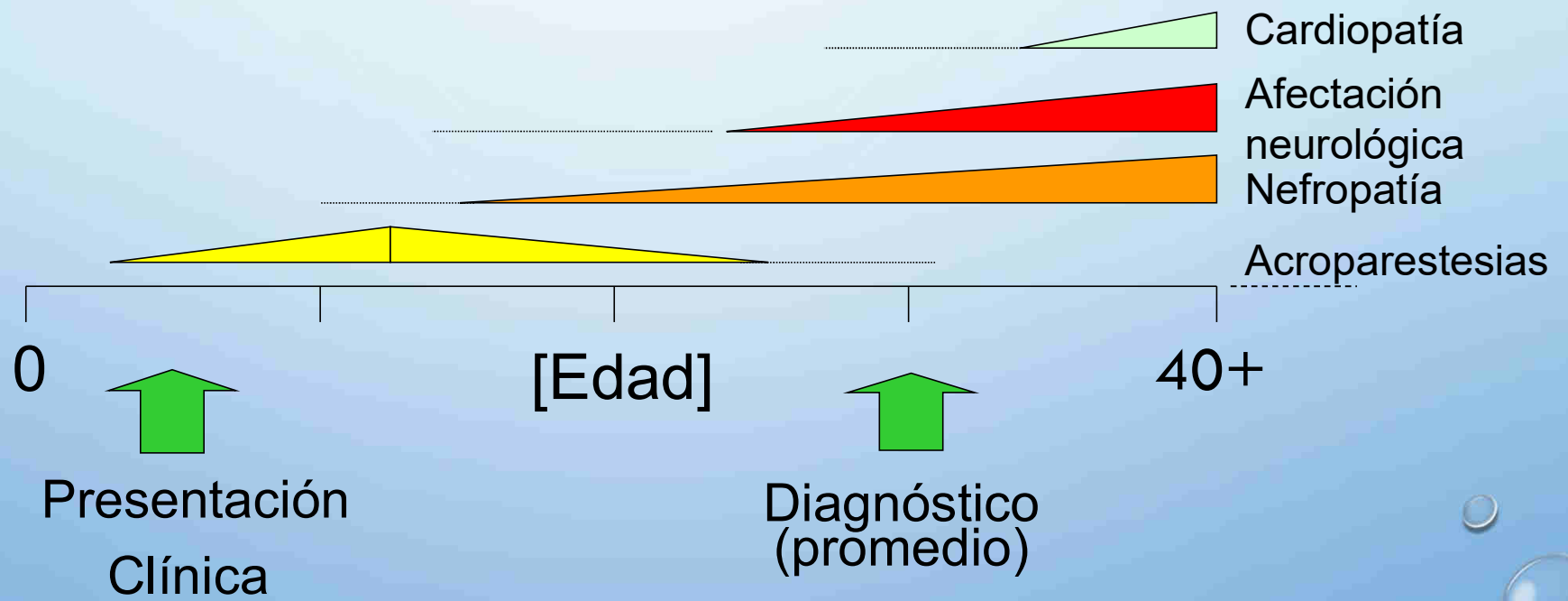


Table 4 Spanish FOS-patients compared with European FOS-patients*

	Male			Female		
	Spanish Patients (n = 41)	Mehta et al. Patients* (n = 699)	P	Spanish Patients (n = 51)	Mehta et al. Patients* (n = 754)	p
Age at diagnosis	18.5 (15.68) n = 39	23.5 (15.4)	0.005	30.1 (16.54) n = 47	30.8 (17.6)	ns
Organ involvement (%)						
Neurological	61	75	0.001	41	61	0.000
Cardiac	56	60	ns	27	50	0.000
Ocular	39	58	0.000	37	49	0.001
Gastrointestinal	39	57	0.000	27	45	0.000
Dermatological	49	66	0.025	24	37	0.007
General**	71	59	0.015	16	44	0.000
Auditory	29	56	0.000	17	44	0.000
Renal	59	59	ns	24	38	0.004
Musculo-skeletal	29	39	0.004	20	34	0.003
Vascular	19	35	0.001	10	25	0.001
Psychiatric	17	27	0.024	18	23	ns
Respiratory	19	29	0.028	8	21	0.001
Cerebrovascula	7	25	0.000	0.4	21	0.000
Endocrinological	5	5	ns	0.4	8	0.010
Genital	5	6	ns	0	1	ns
FOS-MSSI						
Alive patients	16.2 (10.09) n = 31	17.9 (10.1) n = 497	ns	8.4 (6.42) n = 35	11.8 (9.0) n = 558	P < 0.005
Dead patients	36.8 (8.5) n = 3	30.7 (12.1) n = 33	ns	13 (5.66) n = 2	26.4 (14.5) n = 7	ns
Age at dead	56.7 (4.04) n = 3	51.8 (9.3) n = 35	ns	58.5 (9.19) n = 2	64.4 (10.0) n = 7	ns

Values are expressed as Mean (SD) or percentages (frequencies). *Reference [2]. **Typical Fabry's facies, heat-cold intolerance, fatigue or fever attacks. FOS-MSSI, Mainz severity score index adapted to Fabry Outcome Survey (FOS); ns, not significant.

La EF reduce la Calidad de Vida

```
graph TD; A[La EF reduce la Calidad de Vida] --> B[Síntomas neuro-psiquiátricos1]; A --> C[CdV1]; B --> B1[• Depresión]; B --> B2[• Alteración:]; B2 --> B2a[• Memoria]; B2 --> B2b[• Atención]; B2 --> B2c[• Función motora]; C --> C1[• Todos los componentes de la CdV en los pacientes están alterados]; C --> C2[• El dolor tiene un alto impacto en la CdV]; C --> C3[• La intolerancia al ejercicio supone un gran impacto en la infancia2]; C --> C4[• En los adultos puede alterar una vida laboral normal y en las actividades sociales3];
```

Síntomas neuro-psiquiátricos¹

- Depresión
- Alteración:
 - Memoria
 - Atención
 - Función motora

CdV¹

- Todos los componentes de la CdV en los pacientes están alterados
- El dolor tiene un alto impacto en la CdV
- La intolerancia al ejercicio supone un gran impacto en la infancia²
- En los adultos puede alterar una vida laboral normal y en las actividades sociales³

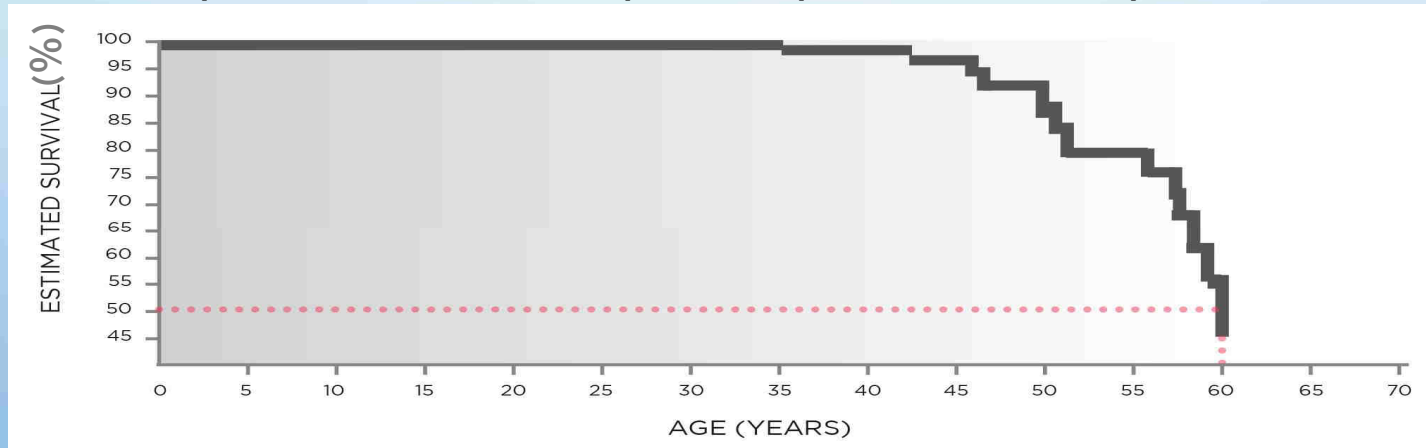
CdV, Calidad de vida

¹Muller enn: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 29. ²Hoffmannln: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 40. ; ³MacDermot J Med Genet. 2001 Nov;38(11):769-75

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

- En ausencia de TES, la enfermedad de Fabry reduce la esperanza de vida, aproximadamente en 7-20 años en hombres y en 15 años en mujeres¹⁻⁴

Tasa de supervivencia estimadas de Kaplan–Meier para varones con Fabry (n=279)⁵



60
años⁵

Figura de: Schiffmann R, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2102–11

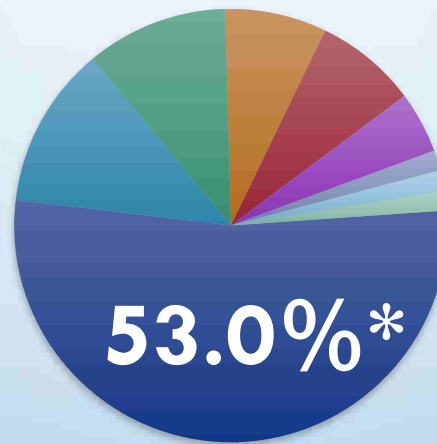
TES, terapia enzimática sustitutiva

- 1, MacDermot KD, et al. *J Med Genet*. 2001;38:750–60;
2. MacDermot KD, et al. *J Med Genet*. 2001;38:769–75;
3. National Center for Health Statistics Data Analyses. <http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus07.pdf>. Accessed 27 May 2016;
4. Golfomitsos C, et al. *Br J Cardiol*. 2012;19:441–55;
5. Schiffmann R, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2102–11

LA PRINCIPAL CAUSA DE MUERTE EN LOS PACIENTES DE FABRY ES LA ENFERMEDAD CARDIACA^{1,2}

Análisis de los datos del Fabry Registry con pacientes reclutados entre 2001 y 2008¹

53.0% (n=35)	CARDIOVASCULAR
12.1% (n=8)	CEREBROVASCULAR
10.6% (n=7)	RENAL
7.6% (n=5)	INFECCIÓN
7.6% (n=5)	CANCER
4.6% (n=3)	GASTROINTESTINAL
1.5% (n=1)	RESPIRATORIO
1.5% (n=1)	SUICIDIO
1.5% (n=1)	OTROS



- La principal causa de muerte en la población general mundial es la enfermedad isquémica cardiaca, representando un total del 17% de las muertes en 2016³

Los datos mostrados están basados en los sujetos, tanto varones como mujeres, en los que se conocía la causa de la muerte (n=66/87)

*La causa de la muerte fue por enfermedad cardiovascular para 35 (30 varones y 5 mujeres) de 66 pacientes con causa de muerte conocida

1. Waldek S, et al. *Genet Med*. 2009;11:790–6.

2. Mehta A, et al. *J Med Genet*. 2009;46:548–52.

3. WHO. Top 10 causes of death, May 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (accessed 15 October 2019)

Retraso en el diagnóstico

Characteristic	Diagnosis period	Statistics	Europe					
			Girls (n=15)	Boys (n=23)	Total children (n=38)	Adult females (n=122)	Adult males (n=107)	Total adults (n=229)
Delay between symptom onset and diagnosis (years)	2001-2006	n (missing)	4 (3)	8 (2)	12 (5)	39 (23)	38 (8)	74 (31)
		Mean (SD)	5.0 (4.2)	8.6 (5.0)	7.4 (4.9)	15.8 (16.1)	20.6 (14.4)	18.0 (15.4)
		Median	5.5	8.5	8.0	12.0	21.0	16.0
		(95% CI)	(0.0-9.0)	(5.0-15.0)	(3.0-11.0)	(5.0-20.0)	(14.0-27.0)	(12.0-21.0)
	2007-2013	n (missing)	1 (7)	8 (5)	9 (12)	30 (30)	35 (29)	65 (59)
		Mean (SD)	0.7 (-)	6.9 (3.9)	6.1 (4.3)	9.8 (12.1)	16.3 (15.7)	13.3 (14.4)
		Median	0.7 (-;-)	7.5	7.0	5.5	12.0	9.0
		(95% CI)		(3.0-12.0)	(1.0-11.0)	(0.6-11.0)	(6.0-18.0)	(5.0-13.0)
		Wilcoxon P-value	NS	NS	NS	NS	NS	0.048

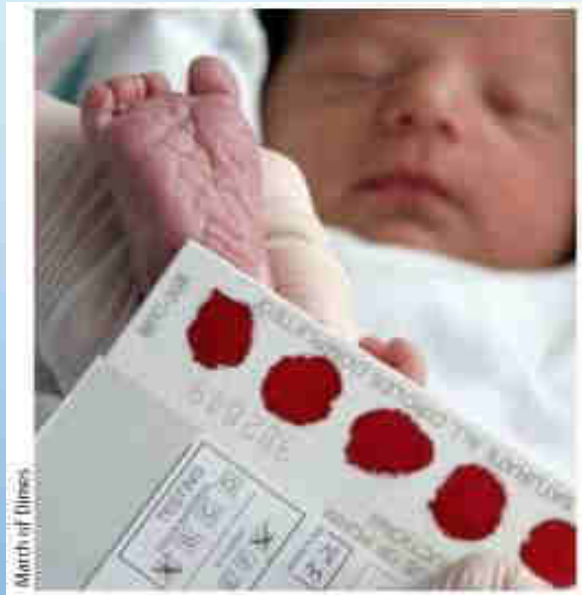
CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE LA EF

- La demostración de una actividad enzimática GLA deficiente en leucocitos es el método de referencia para el diagnóstico de una EF en los varones¹
- Hasta en un 40% de heterocigotas obligadas o con un diagnóstico posteriormente confirmado de EF, se ha observado una actividad GLA en leucocitos dentro de la normalidad²
- Por tanto, en las mujeres el análisis de mutaciones en el gen *GLA* es necesario para hacer el diagnóstico de una EF en las mujeres¹

1. Gal A, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Apr;34(2):509-14.

2. Linthorst GE, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2082

DBS



La importancia del diagnóstico familiar

J Genet Counsel (2008) 17:79–83
DOI 10.1007/s10897-007-9128-x

ORIGINAL RESEARCH

Diagnosis of Fabry Disease via Analysis of Family History

Dawn A. Laney • Paul M. Fernhoff

Pacientes índice

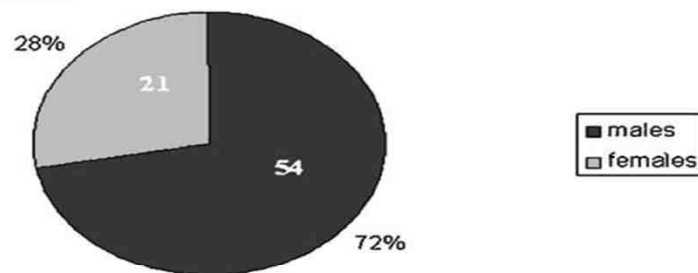


Fig. 2 The gender of probands diagnosed with Fabry disease

N=75

Pacientes nuevos diagnosticados gracias al árbol familiar

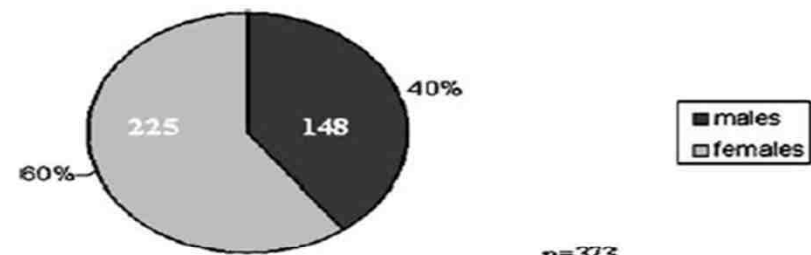


Fig. 3 The gender of family members diagnosed with Fabry disease following the identification of a proband

N=373

TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE FABRY

Terapia Sintomática

- Las terapias concomitantes pueden ayudar a tratar los síntomas de la enfermedad de Fabry¹

Terapia de sustitución enzimática

- Corrige la deficiencia enzimática y puede ralentizar la progresión de la enfermedad
- La TSE está indicada para el tratamiento a largo plazo en todos los pacientes ≥ 7 años para agalsidasa alfa y ≥ 8 años para agalsidasa beta con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry^{2,3}
- Agalsidasa alfa y agalsidasa beta pueden usarse para tratamiento en casa (Home Therapy) en pacientes que toleren bien la infusión²⁻⁵

Otras terapias

- Reducción de sustrato: inhibe la síntesis de glucoesfingolípidos (en investigación)
- Terapia con chaperonas: introduce un agente que favorece la actividad residual de α -Gal^{6,7}
- Terapia génica: todavía no hay datos prometedores en humanos (en investigación)

1. Mehta A, et al. *QJM*. 2010;103:641–659;

2. Replagal®. Ficha técnica. Takeda;

3. Fabrazyme®. Ficha técnica. Sanofi;

4. Schiffmann et al. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:345–54;

5. Cousins A et al. *Br J Nurs*. 2008 ;17(10):653-7;

6. Benjamin et al. *Mol Ther* 2012;20:717–26.;

7. Hollak et al. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:821–33



LA TRE EN LA ENFERMEDAD DE FABRY HA DEMOSTRADO



- REDUCCIÓN DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR Y DE LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS DOLOROSAS
- DESCENSO DE LA MASA MIOCÁRDICA
- ESTABILIZACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL
- REDUCCIÓN DE LOS DEPÓSITOS TISULARES DE GB3

TODO ELLO

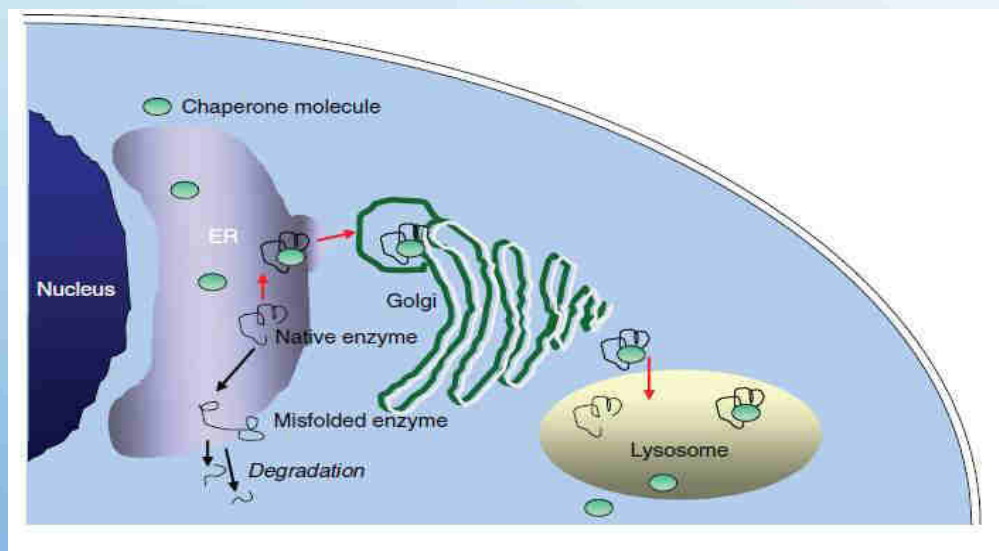
- PERMITE RETRASAR LA PROGRESIÓN, O ESTABILIZAR LA FUNCIÓN Y ESTRUCTURA ORGÁNICA
- CONLLEVA UNA MEJORÍA DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

EL MAYOR BENEFICIO SE HA OBSERVADO CUANDO LA TRE SE HA INICIADO EN FASES PRECOCES DE LA ENFERMEDAD, ANTES DE QUE SE ESTABLEZCA UN DAÑO ORGÁNICO IRREVERSIBLE

Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Genet Med. 2010; 12: 668-679.

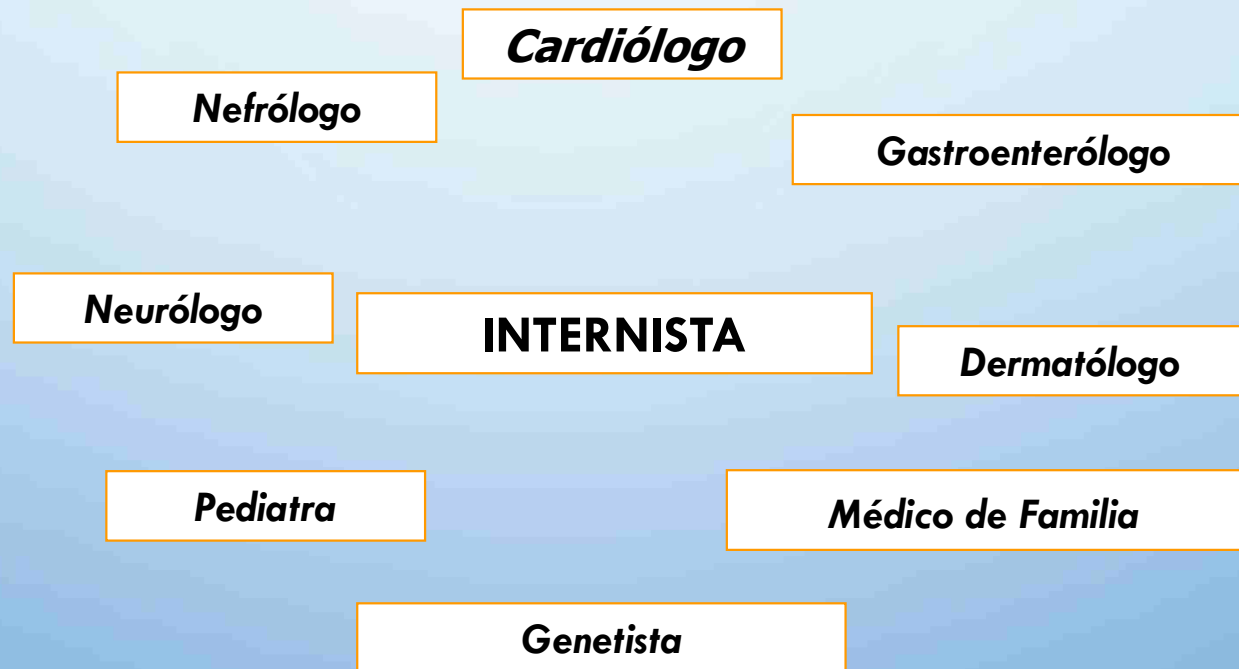
THE GLASS CEILING....?

- POCO ACCESO AL SNC
- ES NECESARIO DETERMINAR CUANDO SE HA ALCANZADO EL PUNTO DE “NO RETORNO” EN LA AFECTACIÓN ORGÁNICA
- ALGUNOS PACIENTES BAJO TRE SUFREN OTRAS COMPLICACIONES POR PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
- AUSENCIA DE UN BIOMARCADOR FIABLE DE SEVERIDAD Y DE EFICACIA DE TRATAMIENTO



Expert Opin. Ther. Targets (2007) 11(6)

THE (“DREAM”) TEAM



THANK YOU

GRACIAS, ARIGATO, SHUKURIA, JUSPAXAR, DANKSCHEEN, TASHAKKUR ATU, YAQHANYELAY, SUKSAMA, EKHMET, MEHRBANI, GRAZIE, MAAKE, KOMAPSUNNIDA, MERASTAHMY, GOZAIMASHITA, EFCHARISTO, AGUYJE, FAKAARE, BOLZIN, MERCI, BİYAN, SHUKRIA, TINGKI, HATUR, GUE, UNALCHESH, SPASIBO, DENKAUJA, NENACHALHYA, MERSI, WABEEJA, MATTEKA, MUI, YOSBAGADATAM, ANHIA, ATTO, DHANYABAD, NURUN, SNACHALHYA, SPASSIBO, TAVTAPUCH, MEDAWAGGE, BAIKA, LAH, MAKETAJ, MINMONCHAR, EKOJU, SIKOMO.