

**Dra. Mónica López** | Jefa de sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Ramón y Cajal y miembro del CSUR de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del mismo hospital

## “El estudio de familiares de pacientes con enfermedad de Fabry permite anticiparse al desarrollo de lesiones en órganos diana”

La enfermedad de Fabry es una enfermedad rara de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A (el gen GLA). En ausencia de tratamiento, los órganos vitales como los riñones, el corazón y el cerebro con el tiempo comienzan a deteriorarse y pueden surgir complicaciones graves. La Dra. Mónica López, jefa de sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Ramón y Cajal y miembro del CSUR de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del mismo hospital, recalca la importancia de realizar el estudio de familiares de pacientes con enfermedad de Fabry ya que “es la única manera para anticiparse al desarrollo de lesiones en órganos diana”. Además, explica como ha evolucionado el manejo de esta enfermedad desde la aparición del tratamiento enzimático sustitutivo y la importancia de aumentar su visibilidad.

### ¿En qué consiste la enfermedad de Fabry y cómo se hereda?

La enfermedad de Fabry es una enfermedad considerada rara o minoritaria. Tiene una prevalencia en torno a 1/100.000 o 125.000 recién nacidos. Es una enfermedad que eminentemente causa problemas cardiacos, renales y a nivel cerebrovascular. La herencia es peculiar porque se hereda ligada al cromosoma X, de tal forma que las madres, además de padecer la enfer-

medad, la transmiten. Por su parte, los varones solo pueden padecerla y transmitirla a sus hijas, no a sus hijos puesto que a éstos les dan un cromosoma Y, pero la enfermedad va ligada al X.

### ¿Cuáles son los signos de sospecha que alertan de esta enfermedad?

En los niños las manifestaciones de la enfermedad de Fabry fundamentalmente son en forma de dolor neuropático. Se conoce como crisis de Fabry y es dolor urente o quemante en palmas de las manos y plantas de los pies, junto con a veces fiebre o fallo de medro. Además, de niños esta enfermedad no afecta de forma evidente a los órganos diana, aunque sí les está afectando desde el punto de vista histológico. En la edad adulta es cuando aparece el daño en órganos vitales como el corazón y el riñón. En el corazón en forma de una hipertrofia del ventrículo izquierdo y en el riñón en forma de enfermedad renal crónica, de manera muy parecida a cómo se comporta la enfermedad renal en la diabetes.

### ¿Qué importancia tiene realizar el screening familiar ante un caso índice de enfermedad de Fabry para llevar a cabo un diagnóstico precoz?

El principal nicho de nuevos diagnósticos es el estudio de familiares de pacientes afectos. Es obligado hacer un árbol genealógico completo para conocer y diagnosticar de

una forma precoz a los familiares de pacientes con enfermedad de Fabry porque es la única manera que tenemos de anticiparnos al desarrollo de lesiones en órganos diana. Es labor del médico que tiene un paciente índice con enfermedad de Fabry hacer este estudio, pero es absolutamente necesario.

### ¿Cuáles son las consecuencias que produce esta enfermedad en el paciente a nivel anímico, familiar, etc.?

La enfermedad de Fabry es genética, crónica y progresiva y tremendamente nociva en la vida familiar de nuestros pacientes. En esta enfermedad es cierto que no hay una alteración del nivel cognitivo y nuestros pacientes son igual de inteligentes que si no la tuviesen, lo que ayuda bastante a la hora de entender y de colaborar en la enfermedad. En el mejor de los casos, los pacientes que conviven con esta enfermedad pueden no necesitar tratamiento específico, pero van a tener un seguimiento anual. En el peor, algunos pacientes pueden requerir un trasplante renal. Para los pacientes con enfermedad de Fabry son relevantes las secuelas y la carga de enfermedad.

### ¿Cómo ha evolucionado el manejo de la enfermedad de Fabry en los últimos años con la aparición de nuevos fármacos?

En el año 2001 empezó el tratamiento enzimático sustitutivo, que



ha supuesto un antes y un después en el curso de la enfermedad de Fabry. La esperanza de vida de los pacientes varones, que suelen tener una enfermedad más grave, antes era de 15 años menos que la que tienen ahora y en las mujeres de 10 años menos. Después, apareció la terapia con chaperonas y ahora se está investigando la terapia de reducción de sustrato y la terapia génica, donde hay algunos ensayos en fase I y fase II. El futuro de los pacientes con enfermedad de Fabry es esperanzador y muy distinto al que tenían hace 25 años.

Quiero recalcar la labor de nuestros pacientes, que son tremendamente generosos en la investigación. Saben que son enfermedades muy poco frecuentes y que deben prestarse siempre como parte del avance de la ciencia. En cualquier estudio de investigación que queramos profundizar para conocer la enfermedad, los pacientes con enfer-

**“La enfermedad de Fabry eminentemente causa problemas cardiacos, renales y a nivel cerebrovascular”**

**“En los niños las manifestaciones de la enfermedad de Fabry fundamentalmente son en forma de dolor neuropático”**

medades minoritarias, en este caso con enfermedad de Fabry, son un modelo de solidaridad y generosidad para la investigación.

**¿Cómo se puede aumentar la visibilidad de esta patología para que incremente la concienciación en la sociedad?**

Es fundamental la difusión del conocimiento. Los médicos que nos dedicamos a esto estamos muy estimulados a la hora de diagnosticar a estos pacientes. Creo que hay que trabajar en ámbitos más generalistas, como por ejemplo en atención primaria u otras especialidades, que de forma inicial puedan ver al paciente por una sospecha de una enfermedad renal crónica o de lesiones cutáneas. Para aumentar la visibilidad de esta patología es necesario incluir más formación sobre enfermedades minoritarias en las facultades de medicina.

Jordi Cruz | Director de la Asociación MPS-Lisosomales

# “Las terapias avanzadas pueden cambiar notablemente la vida de los pacientes con enfermedad de Fabry”

La enfermedad de Fabry es una enfermedad rara de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A (el gen GLA). En ocasiones puede confundirse con otras enfermedades, se encuentra infradiagnosticada y requiere un buen seguimiento y tratamiento para que el paciente pueda normalizar en algunos casos su vida. La terapia de reemplazo enzimático supuso un gran avance en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Fabry y las chaperonas e inhibidores de sustrato han mejorado notablemente la situación. Así lo indica Jordi Cruz, director de la Asociación MPS-Lisosomales, que afirma que “el futuro está en terapias avanzadas como la terapia génica, que aún está en investigación clínica, y puede cambiar notablemente la vida de los pacientes”. Sin embargo, lamenta que el acceso a este tipo de terapias algunas veces es “eterno”.

**¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad de Fabry en España y cuánto tiempo puede tardar un paciente en recibir el diagnóstico?**

A la enfermedad de Fabry se le llama una enfermedad fantasma ya que, aunque muestra sintomatología, a veces puede confundirse con otras enfermedades o situaciones que hacen un despistaje en pensar que pudiera ser Fabry. La media, dependiendo de la ciudad que residan o el hospital/profesional que tengan puede ser más rápida o lenta. En el conjunto de las enfermedades minoritarias está en los cuatro años, llegando a veces a tardar más de seis años. Su prevalencia es de 1/40.000 hasta 1/110.000. Es una enfermedad infradiagnosticada.

**“En el conjunto de las enfermedades minoritarias la media de tiempo en recibir un diagnóstico está en los cuatro años, llegando a veces a tardar más de seis años”**

**“La enfermedad de Fabry puede provocar situaciones de gran riesgo a nivel orgánico y acarrear gravísimos problemas”**

**¿A qué aspectos de la calidad de vida de los pacientes afecta esta enfermedad?**

Esta enfermedad causa una serie de cambios de temperatura incómodos, así como malestar general, cansancio, impotencia y dificulta la vida normal del paciente. Hoy en día con un buen seguimiento y control a través del profesional sanitario y un tratamiento puede que el paciente normalice en algunos casos su vida. Un buen seguimiento es fundamental debido a que esta enfermedad puede provocar situaciones de gran riesgo a nivel orgánico y acarrear gravísimos problemas.

**¿Qué avances se han producido en el tratamiento de la enfermedad de Fabry? ¿Es necesario mejorar el acceso de los pacientes a los fármacos innovadores?**

Actualmente, existe tratamiento de reemplazo enzimático. La enfermedad de Fabry es una enfermedad de acumulo de toxinas en el lisosoma y la terapia de reemplazo enzimático dio un gran avance en la calidad de vida de los pacientes. Después, se trabajó a nivel de otras vías con chaperonas e inhibidores de sustrato que han mejorado notablemente la situación. El futuro está en terapias avanzadas como la terapia génica, que aún está en investigación clínica, y puede cambiar notablemente la vida de los pacientes. El acceso a este tipo de terapias algunas veces se hace eterno. Hay una gran demora en la aprobación de este tipo de terapias avanzadas y siempre debemos de pensar que muchas veces hay un riesgo vital. El acceso rápido supone una mejor calidad de vida.

**España es un país líder en investigación clínica. ¿Qué importancia tiene**



**para los pacientes con enfermedad de Fabry poder acceder a tratamientos innovadores a través de ensayos clínicos?**

España tiene una gran sanidad pública y es un referente mundial, con grandes expertos y hospitales en todo el país, llevando incluso ensayos clínicos en primeras fases de compañías de otros países. Si se realiza un ensayo en España, los pacientes a los que representamos en el país tendrán mayor oportunidad de acceder si cumplen criterios de inclusión del ensayo. Esto hace que los pacientes puedan acceder antes a una posible terapia que mejore la situación.

Hasta alcanzar eso y que el ensayo funcione, Europa es un continente en el que a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se aprueban los tratamientos rápidamente, pero después en España hay un gran retraso en esta aprobación y financiación de este tipo de terapias. Tenemos un gran vacío que debe resolverse ya que no puede ser que seamos referentes en algunas cosas y después no lo ponga

**“En España hay una gran demora en la aprobación de este tipo de terapias avanzadas y siempre debemos de pensar que muchas veces hay un riesgo vital”**

en práctica en otras rápidamente. Es necesario avanzar.

**¿En qué iniciativas trabaja la asociación MPS lisosomales en el ámbito de la enfermedad de Fabry?**

La asociación que representa a Fabry es la Asociación MPS-Lisosomales. En la web pueden encontrar toda la información referente al movimiento asociativo y las actividades que realizamos. En cada apartado de la enfermedad que corresponda, como en este caso Fabry, hay información muy enriquecedora en la que podrán entender mejor la enfermedad y verán ejemplos de pacientes que cambió su vida.

La asociación es un referente mundial que trabaja coordinadamente con otros países en el mundo en la estructura FIN (Fabry International Network). Orientamos a los pacientes y sus familias y tienen servicios totalmente gratuitos por estar a nuestro lado como terapia psicológica, terapia sexológica entre otras. Estar informado es muy importante y estar asesorado a través de nosotros y nuestro comité médico mejor aún.