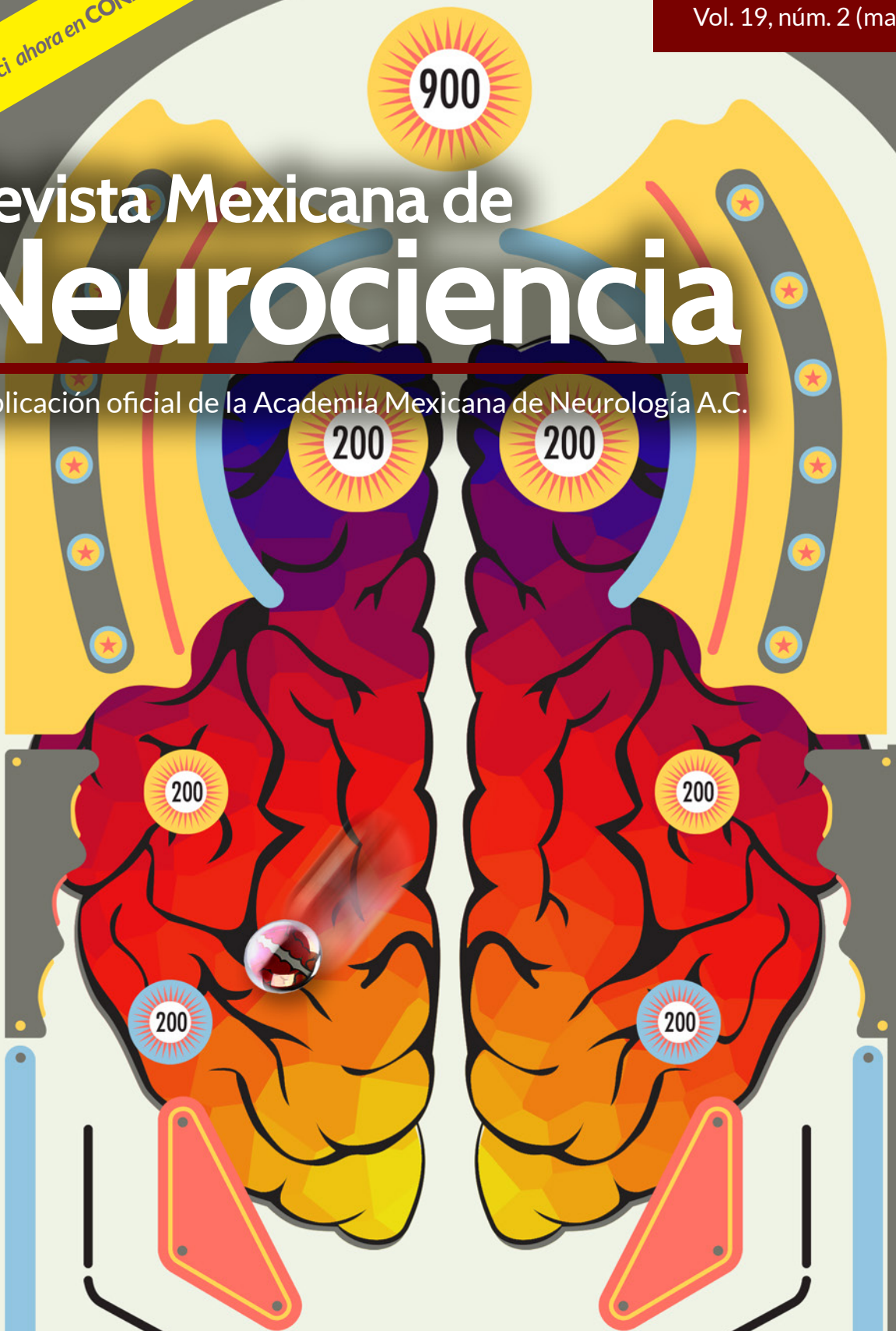
Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Vol. 19, núm. 2 (marzo-abril de 2018)

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Revista Mexicana de Neurociencia; 19,2 (2018):4-14

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Contribución original

Enfermedad de Fabry. Reporte de doce casos

Fabry disease. Report of twelve cases

Sofía Lucila Rodríguez-Rivera,[1] Martín Arturo Silva-Ramírez,[1] María Castro-Tarín,[1] Flora López-Cebada.[1]

[1]*Departamento de Neurología Pediátrica; Centro Médico Nacional La Raza; Ciudad de México, México.*

Resumen

Introducción: La enfermedad de Fabry es una de las enfermedades de depósito lisosomal producida por la deficiencia de la enzima alfa galactosidasa ácida. En la infancia y la adolescencia son características las crisis de dolor paroxístico y acroparestesias.

Objetivo: Reportar características clínicas, escala de dolor, nivel de coeficiente intelectual y calidad de vida en niños con enfermedad de Fabry.

Métodos: Se determinaron las manifestaciones neurológicas más frecuentes mediante historia clínica y exploración neurológica de niños portadores de Enfermedad de Fabry que reciben terapia de reemplazo enzimática en el HG CMN La Raza, de enero a mayo 2016. Se aplicaron encuestas de escala de dolor *Brief Pain Inventory*[4] y calidad de vida SF366, y para el nivel cognitivo se utilizó escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R) Escala Verbal.[5]

Resultados: Se incluyeron 12 pacientes con predominio del género femenino (67%). Edad de inicio de manifestaciones neurológicas: masculinos 6.25 años y femeninos 9.12 años. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron neuropatía autonómica y sensitiva. Nueve pacientes presentaron dolor neuropático (75%), con mejoría del dolor después de tratamiento según lo informado por los padres en la historia clínica. Se encontraron 3 pacientes con coeficiente intelectual limítrofe y 3 pacientes con coeficiente intelectual debajo de lo normal; el área más afectada fue aritmética. Siete pacientes presentaron nivel de calidad de vida de 51-60, con mayor afectación en función social y dolor corporal, situación que ha mejorado con el uso de terapia enzimática de acuerdo a lo referido por los familiares.

Conclusiones: La terapia de reemplazo enzimática produce mejoría en la escala de dolor, nivel cognitivo y calidad de vida en niños atendidos en el IMSS, lo cual es similar a lo reportado en la literatura internacional.

Palabras clave

Enfermedad de Fabry, terapia reemplazo enzimática, escalas.

Abstract

Introduction: Fabry disease is one of the lysosomal storage diseases caused by deficiency of the enzyme alpha galactosidase acid. In childhood and adolescence, paroxysmal pain and acroparesthesias are characteristic.

Objective: Report clinical characteristics, pain scale, level of IQ and quality of life in children with Fabry disease.

Methods: The most frequent neurological manifestations were determined by clinical history and neurological examination of children with Fabry Disease receiving enzyme replacement therapy at the HG CMN La Raza, from January to May 2016. Brief Pain Inventory,[4] quality of life SF366 survey and Wechsler's scale of intelligence for children reviewed (WISC-R) Verbal Scale[5] were applied.

Results: We included 12 patients. Female gender (67%). Onset of neurological manifestations: male 6.25 years old and female 9.12 years old. Autonomic and sensitive neuropathy were the most frequent neurological manifestations. Nine patients presented neuropathic pain (75%), with pain improvement after treatment as reported by the parents in the clinical record. We found 3 patients with borderline IQ and 3 patients with IQ below normal, arithmetic most affected. Seven patients presented quality of life level of 51-60, with greater affectation in social function and body pain, a situation that has improved with the use of enzymatic therapy according to what was referred by the relatives.

Conclusions: Enzyme replacement therapy produces improvement in pain scale, cognitive level and quality of life in children treated at IMSS, which is similar to that reported in international literature.

Keywords

Fabry disease, enzyme replacement therapy, scales.

Correspondencia:
Dra. Sofía Lucila Rodríguez-Rivera.
Departamento de Neurología Pediátrica, Centro Médico Nacional La Raza; Calzada Vallejo S/N, Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México; México. Código Postal: 02990.
Tel.: (871) 1 74-85-15.
Correo electrónico: sofiardz85@gmail.com

Introducción

La Enfermedad de Fabry es una de las enfermedades de depósito lisosomal, producida por la deficiencia de la enzima alfa galactosidasa ácida.[1] Actualmente se dispone de alternativas terapéuticas para el control de esta enfermedad como la terapia de reemplazo enzimático. Se conoce a nivel internacional que dicha terapia permite reducir la cantidad de glucolípidos almacenados en los tejidos, es modificadora del dolor neuropático, disminuye en frecuencia e inten-sidad los episodios de dolor acral, estabiliza la función renal y reduce el exceso de masa cardiaca; mejora la calidad de vida y la sintomatología a nivel digestivo.[2] En México sólo se han hecho reportes en adultos[3] de pacientes con terapia enzimática. La información en niños aún es escasa y consideramos pertinente comunicar la serie de casos en población infantil en el Instituto Mexicano del Seguro Social con Enfermedad de Fabry que reciben terapia enzimática. Por lo que se realizó un estudio transversal en el cual describimos características clínicas, escala de dolor, nivel de coeficiente intelectual y calidad de vida en niños con enfermedad de Fabry que recibieron terapia de reemplazo enzimática.

Métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y transversal en 12 niños portadores de Enfermedad de Fabry que reciben terapia enzimática en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, en el periodo comprendido de enero a mayo 2016. En la consulta externa a los pacientes que aceptaron participar, se les realizó la exploración física habitual y en otras 2 citas subsecuentes se les aplicó la Escala de dolor *Brief Pain Inventory*[4] para valorar el dolor en su máxima expresión o en promedio, interpretándose como leve (0-3), moderado (4-7) y severo (8-10); se les aplicó la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R) Escala Verbal5 para evaluar el nivel cognitivo mediante la supervisión de una neuropsicóloga colaboradora, determinándose como muy superior (130 ó más), superior (129-120), arriba de lo normal (119-100), normal (109-90), debajo de lo normal (89-80), límitrofe (79-70), retraso mental superficial (60-50), retraso mental moderado (49-35), retraso mental grave (34-20) y retraso mental profundo (menor de 20); se aplicó el cuestionario de Calidad de vida (SF36)6 que se estandarizó en 1996 y fue validado por J. Alonso y colaboradores. el cual permite medir la salud desde 8 dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Los ítems se transformaron en una escala que tiene un rango de 0 a 100, donde 0 es el peor resultado y 100 el mejor.

La base de datos se capturó en formato tipo Excel. Se realizó estadística descriptiva promedio, mediana y moda, así como desviación estándar en las variables que lo requirieron.

Resultados

Durante el periodo comprendido de enero a mayo 2016 se ingresaron a nuestro estudio un total de 12 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry.

Los pacientes presentaron un rango de edad de 7-16 años, con una media de 12.33 años, 3.39 DE y mediana de 13.5 años. Se observó predominio del género femenino 8 pacientes (67%), mientras que el género masculino correspondió a 4 pacientes (33%). En relación al tiempo con manifestaciones neurológicas, los niños presentaron un rango de 1-12 años, con una media de 4.1 años, 3.29 DE y mediana de 4 años. El rango de terapia de reemplazo enzimática fue de 3 meses a 4 años, con una media de 2.12 años, 1.12 DE, moda de 1 y mediana de 1.65 (Tabla 1).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron neuropatía autonómica y sensitiva en 10 pacientes con Enfermedad de Fabry.

Las manifestaciones paraclínicas encontradas:

A. En RMN de cráneo, lo más común fue atrofia cortico-subcortical (3 pacientes), hiperintensidades en tálamo (2 pacientes), disgenesia de cuerpo calloso (1 paciente) y normalidad (6 pacientes).
B. En las alteraciones en EEG, se presentó disfunción bioeléctrica (3 pacientes), patrón paroxístico tipo puntas y polipuntas (3 pacientes) y normalidad (6 pacientes) (Figura 1).

En la escala de dolor4 se encontró que 3 pacientes presentaron intensidad leve, 8 moderado y 1 severo (Figura 2).

Respecto a la escala de nivel cognitivo5, se identificaron 3 pacientes con coeficiente intelectual limítrofe, 3 pacientes con coeficiente intelectual debajo de lo normal, 3 pacientes con coeficiente intelectual normal, 1 paciente con coeficiente intelectual arriba de lo normal y 2 pacientes con coeficiente intelectual muy superior. (Figura 3).

En la escala de calidad de vida6 en pacientes con Enfermedad de Fabry, 7 pacientes mostraron nivel de 51-60, con mayor afectación en las áreas de función social y dolor corporal (Figura 4).

En las tres escalas se logró identificar que a mayor tiempo de tratamiento, hay mejoría en los puntajes de dolor, nivel cognitivo y calidad de vida; sin embargo no fue posible conocer el estado basal antes de la terapia enzimática debido a que todos los niños ingresados al estudio ya tenían el diagnóstico y la terapia enzimática cuando llegaron a nuestra consulta.

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con Enfermedad de Fabry.

Datos demográficos	Edad actual, años	Sexo, M[1]/F[2]	Edad inicio con MN[3], años	Tiempo con MN[3], años	Tiempo con TRE[4], años
1	15	M	M	5	3
2	16	F	F	1	3
3	16	M	M	12	2.5
4	7	F	F	4	2
5	13	M	M	9	4
6	15	F	F	4	2
7	15	F	F	4	1.3
8	10	F	F	2	1
9	7	F	F	1	1
10	14	F	F	4	0.25
11	11	F	F	2	0.25
12	9	M	M	2	1

1 Masculino.
2 Femenino.
3 Manifestaciones neurológicas.
4 Terapia de reemplazo enzimática.

Figura 1. Manifestaciones neurológicas y paraclínicas en pacientes con Enfermedad de Fabry (A y B).

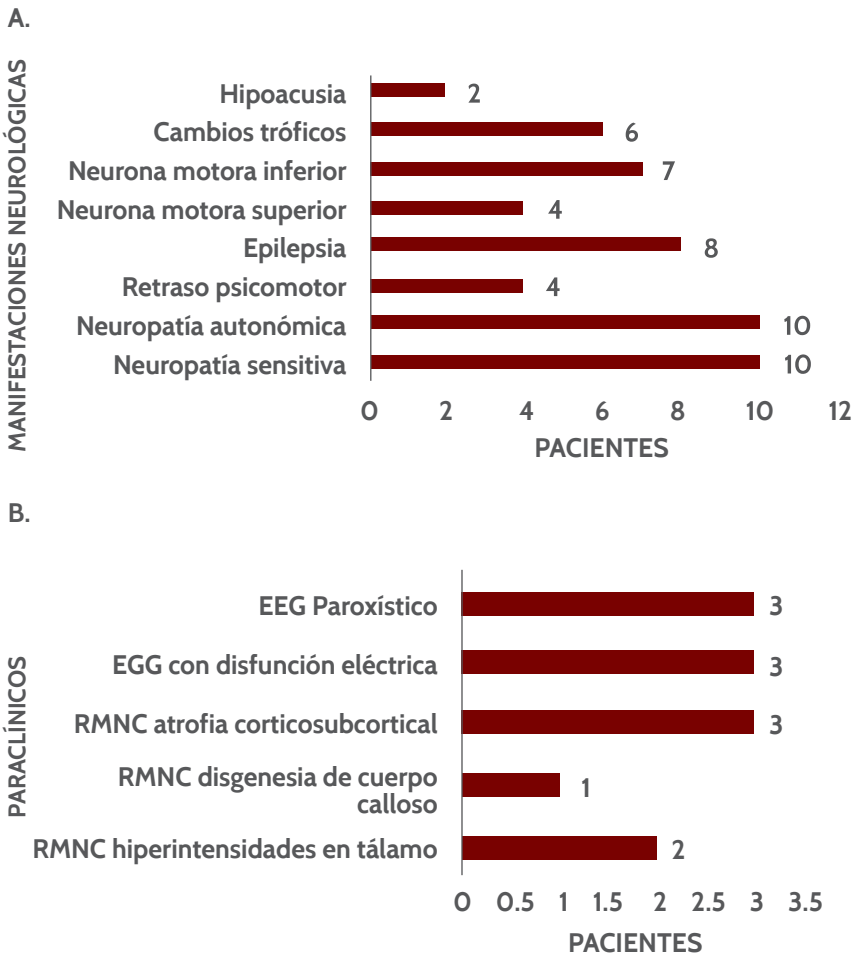
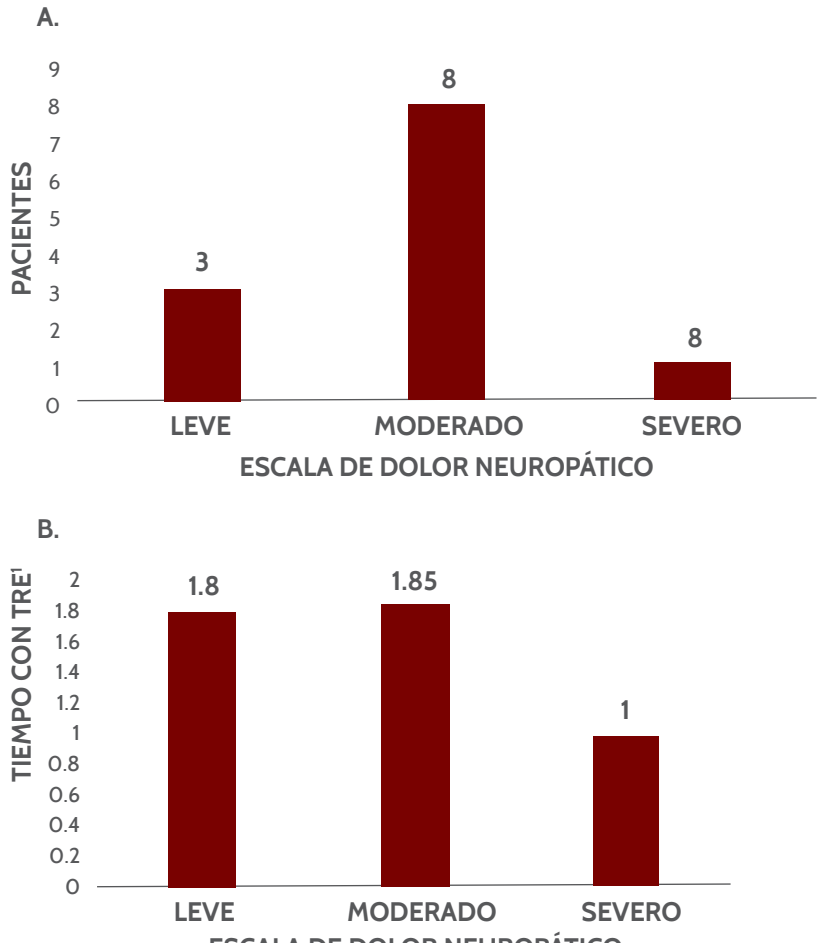
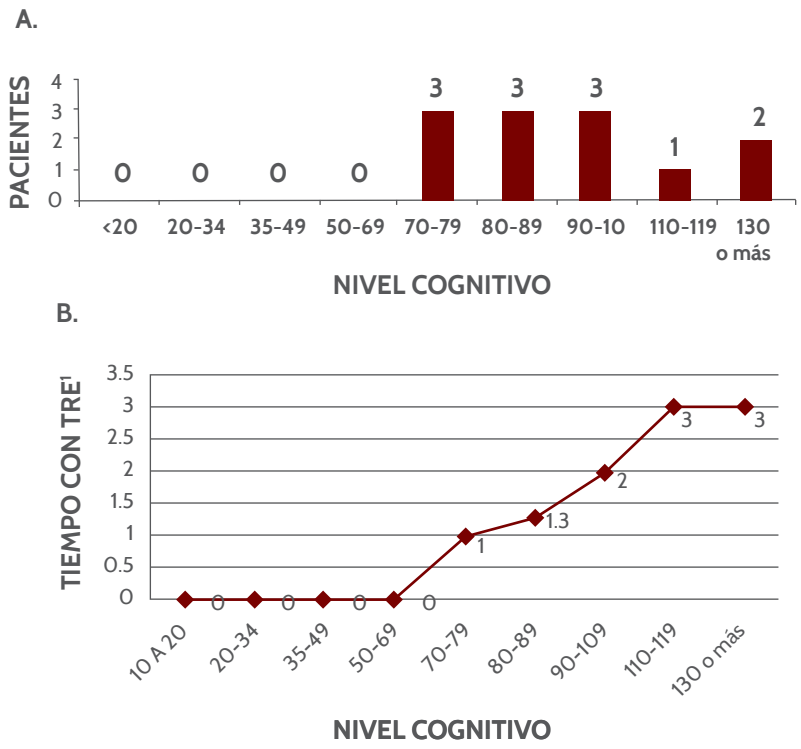


Figura 2. Escala de dolor en relación a tiempo con terapia de reemplazo enzimática de pacientes con enfermedad de Fabry (A y B).



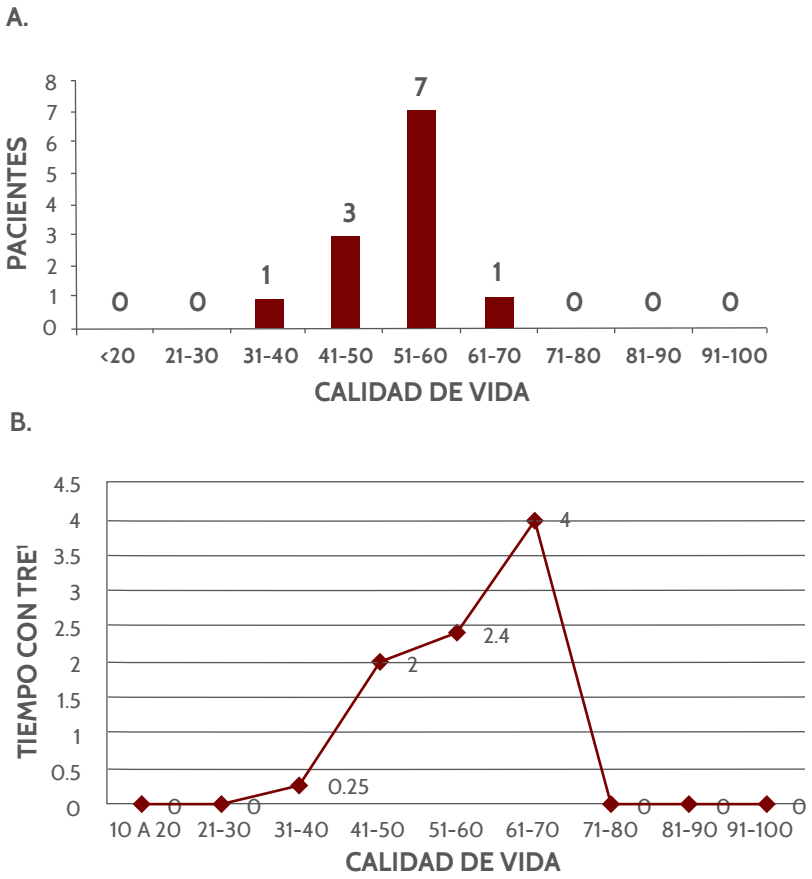
1. Terapia de reemplazo enzimática, años

Figura 3. Escala de nivel cognitivo en relación a tiempo con terapia de reemplazo enzimática de pacientes con Enfermedad de Fabry (A y B).



1. Terapia de reemplazo enzimática, años

Figura 4. Escala de calidad de vida en relación a tiempo con terapia de reemplazo enzimática de pacientes con Enfermedad de Fabry (A y B).



1. Terapia de reemplazo enzimática, años

Discusión

Se incluyeron a 12 pacientes con Enfermedad de Fabry, durante el periodo de enero a mayo 2016.

En cuanto a datos demográficos, se encontró un predominio del género femenino con un 67% de los casos. En el pasado se creía que la enfermedad sólo afectaba a los hombres y que las mujeres eran portadoras asintomáticas; sin embargo, se ha observado que también pueden manifestar signos y síntomas y ser tan severos como en los varones.[7]

En la edad de inicio de manifestaciones neurológicas, los niños se presentaron en un rango de 4-10 años de edad con una media de 6.25 años y una mediana de 5.5 años. Las niñas se presentaron en un rango de 3-15 años de edad con una media de 9.12 años y una mediana de 9.5 años, lo cual coincide con la literatura mundial que reporta como edad de inicio en hombres 6-10 años, y en mujeres de 8.1-14 años.[8]

Respecto a las manifestaciones neurológicas en pacientes con Enfermedad de Fabry, en nuestro estudio se observaron que las manifestaciones

neurológicas más frecuentes fueron neuropatía autonómica y sensitiva, igual a lo reportado por un estudio prospectivo de Ries M, 2005.[9] de niños con enfermedad de Fabry, en el que mostró que las manifestaciones clínicas predominantes son dolor neuropático Por otro lado, la revisión sistemática de efectividad clínica y costo-efectividad según Connock M, 2006[10], permite concluir que la administración de terapia enzimática produce efectos benéficos sobre el dolor y la función neurosensitiva del paciente.

En la escala de dolor,[4] 9 pacientes presentaron dolor neuropático (75%). Los estudios internaciones reportan que el dolor neuropático es el hallazgo clínico de mayor relevancia en el paciente con enfermedad de Fabry y constituye una causa importante de discapacidad, ausentismo laboral en población adulta y de hospitalización en la edad pediátrica.[11] En nuestro estudio, existió disminución en la escala de dolor a mayor tiempo con uso de terapia de acuerdo a lo informado por los familiares de los pacientes, lo cual coincide con lo reportado por Eng CM. 2001, Schiffmann R, 2001 [12-15] y Jin-Ho C, 2008[15], quienes han sugerido que la administración de tratamiento enzimático en pacientes con Enfermedad de Fabry produce reducción en el dolor y mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

En el nivel cognitivo5, se identificaron 6 pacientes con déficit (50%) con mayor afectación en aritmética, presentando mejoría en el nivel de Coeficiente Intelectual a mayor tiempo de tratamiento. El grupo de trabajo norteamericano de Beguscu y colaboradores. 16 en el 2015 en un estudio cuasi experimental, encontró que con la terapia enzimática se observa mejoría de la memoria de trabajo y de la atención en pacientes en quienes se documentó déficit cognitivo y alteración de las funciones ejecutivas; que se correlaciona con los hallazgos encontrados en nuestro estudio.

En la escala de calidad de vida,[6] 7 pacientes presentaron nivel de 51-60, con mayor afectación en las áreas de función social y dolor corporal, con mejoría a mayor tiempo de terapia. Hoffmann (2005) [17] y cols, en el estudio de seguimiento alemán reportaron que los pacientes con Enfermedad de Fabry muestran deterioro de la calidad de vida en comparación con la población sana y que el tratamiento de reemplazo mejora la escala de calidad de vida después de 1 año, siendo más efectiva la mejoría a los 2 años de manejo. Asimismo, informan que el dolor neuropático es el parámetro que más afecta el nivel de calidad de vida, lo cual coincide con los hallazgos de nuestro estudio.

Al ser la enfermedad de Fabry una enfermedad de depósito de carácter progresivo y de comienzo temprano, es prioritaria la instauración del tratamiento en forma precoz para evitar situaciones de daño irreversible.

El diagnóstico temprano, si bien resulta un reto, es la clave para un buen pronóstico en enfermedad de Fabry; ya que es un padecimiento grave, progresivo, que deteriora la calidad de vida y lleva a una muerte temprana, casi siempre diagnosticada cuando la afectación está muy avanzada, y el daño orgánico y tisular es irreversible.

Conclusiones

De acuerdo a nuestro estudio, se observa que la terapia de reemplazo enzimática produce mejoría de la escala de dolor, nivel cognitivo y calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Fabry que recibieron dicho tratamiento en un grupo de población infantil mexicana en el HG CMN La Raza, lo cual es similar a lo reportado en la literatura internacional.[18,19]

En la actualidad, en México se dispone de la terapia de reemplazo enzimática que, si bien es costosa, sus ventajas son decisivas para mejorar la calidad de vida del paciente porque modifica el curso de la enfermedad y disminuye en forma significativa las concentraciones de Gb3 en etapas tempranas. Consideramos finalmente, que son necesarios otros estudios prospectivos que den seguimiento a los niños con Enfermedad de Fabry.

Conflicto de intereses
Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento
No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

Referencias

1. Laney, DA and PM Fernhoff. "Diagnosis of Fabry disease via Analysis of Family History" in J Genet Counsel. 17 (2008): 79-83.
2. Hughes, DA, U Ramaswan, P Elliot, P, Deegan, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease, 2005.
3. Soto M, Adrián, Díaz R Baruch, Diana de los Ríos, Guillermo García Ramos. "Enfermedad de Fabry: evento vascular cerebral en un joven y su abordaje diagnóstico" en Rev Mex Neuroci. 11, 5 (2010): 359- 362.
4. Cleeland, CS. "Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases" in Acta Paediatr Suppl. 439 (2002): 43-47.
5. Elaborado a partir de A.S Kaufman. Intelligent Testing with the WISC-R. New York: Wiley, 1979; and A.S Kaufman. Intelligent Testing with the WISC-III. Nueva York: Wiley, 1994.
6. Oliveira, FL, T Alegra, A Dornelles, et al. "Quality of life of Brazilian patients with Gaucher disease and Fabry disease" in JIMD Rep. 7 (2013): 31-37.
7. Desnick, RJ and RO Brady. "Fabry disease in childhood" in J Pediatr. 144 (2004): S20-S26.
8. Laney, DA and PM Fernhoff. "Diagnosis of Fabry Disease via Analysis of Family History" in J Genet Counsel. 17 (2008): 79-83.
9. Ries, M, S Gupta, DF Moore, et al. "Fabry Disease" in Pediatrics. 115 (2005): e344–e355 URL: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-1678.
10. Connock, M, A Juarez-Garcia, E Frew, A Mans, J Dretzke, A Fry-Smith, D Moore. "A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1" in Health Technology Assessment. 10-1 (2006): 1-130.
11. MacDermot, J and JD MacDermot. "Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options" in Eur J Pharmacol. 429 (2001): 121-125.
12. Schiffmann, R, R Martin, T Reimschisel, et al. "Four-Year Prospective Clinical Trial of Agalsidase Alfa in Children with Fabry Disease" in J Pediatr. 156 (2010): 832-837.
13. Clarke JTR. Narrative Review: Fabry Disease. Ann Intern Med. 146 (2007): 425-433.
14. Herrero-Calvo, JA. "Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable" en Nefrología. 1 (2008): 13-19.
15. Eng, CM, J Fletcher, WR Wilcox, et al. "Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry" in J Inherit Metab Dis. 2007;30:184–192.
16. Nicolle Bugescu, Andrea Alioto, et. al. "The Neurocognitive Impact of Fabry Disease on Pediatric Patients" in American Journal of Medical Genetics. (2015): 204-210.
17. Hoffmann, B, A Garcia de Lorenzo. "Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey)" in American Journal of Medical Genetics. (2015): 247-252.
18. Wraith, JE, A Tylki-Szimanska, N Guffon, et al. "Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase Beta: An International, Open-label Study in Pediatric Patients with Fabry Disease" in J Pediatr. 152 (2008): 563-570.
19. Ramaswami, U, C Whybra, R Parini, G Pintos-Morell, A Mehta. "Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M; FOS European Investigators. Clinical manifestations of manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey" in Acta Paediatr. 95 (2006): 86-92.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2018; 19(2): 4-14
www.revmexneuroci.com

Diseño por:
Design Cortex
designcortex.mx