



Artículo disponible en:
www.sietediasmedicos.com

Evaluación y acreditación en:
www.aulamayo.com

Cada tema está acreditado por el
Consell Català de Formació Continuada
de les Professions Sanitàries-
Comisión de Formación Continuada del
Sistema Nacional de Salud con
0,2 créditos



TEMA 2 ENFERMEDADES RARAS

Enfermedad de Fabry

M. López Rodríguez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Objetivos de aprendizaje

- **Conocer en qué situaciones se debe sospechar la enfermedad de Fabry.**
- **Reconocer cuáles son sus principales manifestaciones clínicas.**
- **Saber cómo se trata esta enfermedad.**

Concepto y definición

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario, metabólico, raro y grave, causado por la acumulación de un glicoesfingolípido neutro, la globotriaosilceramida (Gb3), en los lisosomas de las células, fundamentalmente en el epitelio renal, el miocardio, las neuronas de los ganglios raquídeos, el sistema nervioso autónomo y las células endoteliales. Se origina a partir de la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A, que en condiciones normales degrada la Gb3 para producir galactosa y lactosilceramida. El depósito crónico y continuado de Gb3 provoca un aumento del tamaño de las células y su disfunción. Este depósito excesivo de lípidos y la reacción celular que conlleva se pueden manifestar clínicamente como hipertrofia y organomegalia de algunas vísceras, como el corazón, o bien como una disfunción causante de insuficiencia orgánica en otros órganos, como el riñón.

Incidencia

La incidencia varía según las series, y oscila entre 1/117.000 y 1/476.000 recién nacidos vivos. Es posible que esta cifra sea mayor, ya que en numerosos casos se llega al diagnóstico de forma tardía o a partir de un diagnóstico erróneo. El diagnóstico de la enfermedad de Fabry es difícil.

Antecedentes históricos

La enfermedad fue descrita de forma prácticamente simultánea e independiente por dos dermatólogos, uno en Alemania y otro en Inglaterra. Johannes Fabry (1860-1930), alemán, comunicó en 1898 el caso de un paciente de 13 años con púrpura nodular que posteriormente desarrolló albuminuria, y lo clasificó como un tipo de angioqueratoma *corporis diffusum*. En el mismo año, el inglés William Anderson (1842-1900) describió otro caso clínico, el de un hombre de 39 años con angioqueratomas, proteinuria, deformidad de los dedos, varices y linfedema; sospechó que se trataba de algún tipo de trastorno sistémico. Por ello, aunque esta entidad se conoce comúnmente como enfermedad de Fabry, algunos autores se refieren a ella como enfermedad de Anderson-Fabry.

Genética

Hasta hace pocos años, se aceptaba que la herencia estaba ligada al cromosoma X de forma recesiva y que, en consecuencia, las mujeres únicamente eran portadoras y transmisoras del defecto genético, pero no enfermas. Actualmente se ha desechado esta hipótesis al comprobarse, según la teoría de Lyon, que la inactivación aleatoria del cromosoma X es un factor primordial para el desarrollo o no de manifestaciones clínicas en las mujeres hete-

ENFERMEDADES RARAS

Xavier Herranz Pérez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Catalunya.
Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

Hiperamoniemia

Enfermedad de Fabry

Enfermedad de Niemann-Pick C

Esclerosis tuberosa

rocigotas. Por tanto, las madres transmitirán la enfermedad al 50% de sus hijos varones, y la mitad de sus hijas serán heterocigotas y desarrollarán o no la enfermedad en función del número de cromosomas X defectuosos que hayan resultado activados. Por otra parte, un padre con enfermedad de Fabry tendrá hijos sanos pero todas sus hijas portarán el gen defectuoso. En consecuencia, la herencia del gen aberrante produce un varón hemicigoto (con un cromosoma X defectuoso y un cromosoma Y normal) o una mujer heterocigota (con un cromosoma X defectuoso y otro cromosoma X normal). El gen defectuoso es el gen *GAL*, que se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1) (figura 1).

Manifestaciones clínicas

La amplia distribución visceral de Gb3 en esta enfermedad hace que puedan estar implicados múltiples órganos y sistemas, y sus manifestaciones clínicas habituales cambian según la edad (tabla 1). En general, los signos y síntomas más constantes son el dolor neuropático, los angioqueratomas cutáneos y posteriormente la afectación renal, cardíaca y cerebrovascular. Como ya se ha señalado, las mujeres no son sólo portadoras de la enfermedad, sino pacientes que pueden desarrollar síntomas y afectación orgánica. Habitualmente, el curso de la enfermedad en las mujeres es más moderado, aunque se han descrito casos de afectación grave.

Dolor neuropático

El 80-90% de los pacientes, durante la primera década de la vida, sufren crisis episódicas de dolor («crisis de Fabry») que pueden durar de unos minutos a unos días, así como dolor crónico con acroparestesias. Las crisis de dolor se caracterizan por una sensación de quemazón intensa en las palmas y las plantas, que a veces irradia a áreas proximales. Este tipo de dolor puede ser diagnosticado erróneamente como de carácter reumático. También puede afectar a los músculos y al abdomen, lo que provoca un dolor agudo, punzante, que puede interpre-

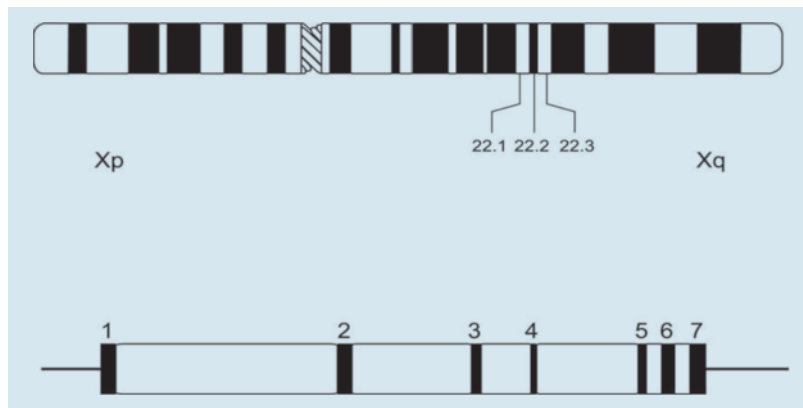


Figura 1. Gen alfa-galactosidasa A (en negro se representan los exones y en blanco los intrones)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry en diferentes segmentos de edad

Infancia
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor neuropático • Acroparestesias • Angioqueratomas • Anomalías oculares
Juventud
<ul style="list-style-type: none"> • Angioqueratomas • Proteinuria • Lipiduria • Hematuria • Fiebre • Dolor abdominal • Hipohidrosis
Adulto (30-40 años)
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal • Enfermedad cardíaca • Accidentes cerebrovasculares

tarse como apendicitis aguda o cólico renoureteral. Aunque se ha señalado que el dolor crónico es el síntoma más debilitante, también las crisis dolorosas pueden llegar a alterar la calidad de vida, ya que se exacerban con estímulos mínimos, como fiebre, estrés, ejercicio físico o cambios en la temperatura ambiental (frío o calor).

La incidencia del dolor es similar en ambos sexos, pero en los varones suele aparecer a una edad más temprana. En ocasiones el dolor recurrente en las

extremidades va acompañado de febrícula y artralgias, lo que puede llevar a confusiones diagnósticas con la fiebre reumática o las enfermedades del tejido conectivo. El dolor puede persistir durante la edad adulta, aunque normalmente suele reducir su intensidad e incluso desaparecer en la segunda o la tercera décadas de la vida. Posiblemente esto se deba al desarrollo de tolerancia por un aumento del umbral de dolor.

El dolor se debe al depósito de Gb3 en los ganglios de la raíz dorsal y en las terminaciones axonales de los nervios periféricos. El grado de difusión está relacionado con la superficie total de los axones; el recubrimiento de mielina puede actuar como protector para evitar este depósito. Esto explicaría por qué son las pequeñas fibras nerviosas amielínicas las más susceptibles y por qué comienza el dolor en las zonas distales (axones más largos). Así, el daño inicial de estas terminaciones nerviosas provocaría las crisis de dolor en la infancia y, al alcanzar este daño una cierta profundidad, el dolor se volvería crónico.

Lesiones cutáneas y anexiales

El depósito de glicoesfingolípidos en las células endoteliales de los vasos cutáneos causa tumefacción y aumentos localizados de presión, lo que provoca telangiectasias, en forma de pequeños angiomas superficiales denominados angioqueratomas. Son le-

siones pequeñas, sobreelevadas, de color rojo vinoso y que normalmente aparecen por primera vez en la infancia, entre los 5 y 10 años de vida. Se localizan principalmente en las nalgas, los muslos y la zona genital, lo que se denomina de forma clásica «calzón de Fabry» (figura 2). Además, pueden observarse angioqueratomas en algunas mucosas como la labial y la gastrointestinal, entre otras. Estas lesiones, histológicamente, aparecen como hemangiomas cavernosos dérmicos con una epidermis suprayacente engrosada e hiperqueratósica. El número de estas lesiones aumenta con la edad, debido a la acumulación progresiva de lípidos en los vasos sanguíneos de la piel. Su prevalencia es del 71% en varones y del 35% en mujeres. Sin embargo, se han descrito algunos casos con manifestaciones atípicas en los que no hay lesiones cutáneas. Los pacientes pueden presentar también hipohidrosis e incluso anhidrosis, por depósito de Gb3 en las glándulas sudoríparas ecrinas. Esto origina intolerancia al calor y al ejercicio, disnea, cefalea, mareo o síncope.

Fiebre

Sobre todo aparece en la edad juvenil. Suele ser recurrente e irregular y en ocasiones puede manifestarse como una fiebre clásica de origen desconocido. Este síntoma puede llevar a errores diagnósticos, al hacer pensar que se trata de una enfermedad reumática, del tejido conectivo o una vasculitis.

Lesiones oculares

La exploración oftalmológica, fundamentalmente con lámpara de hendidura, es obligada, ya que en la mayoría de los pacientes se aprecian anomalías oculares. Estas alteraciones no suelen conllevar pérdida de visión. La más característica es la *cornea verticillata*, que puede ser el único signo observado en las mujeres heterocigotas. Se produce por una acumulación de glicosfingolípidos en las células basales epiteliales que da lugar a la opacificación de la córnea. Otro defecto ocular es la catarata subcapsular, que puede ser la primera manifestación oftalmológica de la



Figura 2. Angioqueratomas en el muslo

enfermedad. La retina también está afectada y se observan lesiones en los vasos retinianos, que se muestran típicamente tortuosos.

Lesiones renales

La afectación renal es la causa más importante de morbimortalidad, dado que la insuficiencia renal terminal representa la primera causa de muerte en estos pacientes. La función renal disminuye de manera gradual por el depósito progresivo de Gb3 en los riñones. El grado de lesión renal varía mucho entre un paciente y otro. En líneas generales, en el riñón se producen los mismos cambios que se observan en la nefropatía diabética, con depósito lipídico que comienza en el glomérulo y se extiende a las células de la cápsula de Bowman, lo que provoca expansión de la matriz mesangial. Al principio hay proteinuria leve o moderada, a veces sólo microalbuminuria, y hematuria microscópica. La presencia de lipiduria, por excreción urinaria de Gb3, detectada como «cruces de Malta» en el sedimento urinario, es muy sugestiva de la enfermedad. La reducción del filtrado glomerular indica una progresión de la insuficiencia renal. El deterioro gradual de la función renal y la hipertensión arterial tienen lugar normalmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida, aunque pueden presentarse a edades más tempranas.

Alteraciones cardíacas

La afectación cardíaca es frecuente y de mayor gravedad conforme aumenta la edad de los pacientes. Suelen observarse síntomas cardiovasculares entre los varones hemocigotas en la se-

gunda o tercera décadas de la vida y algo más tarde entre las mujeres afectadas. La Gb3 se acumula en los miocitos y fibrocitos de las válvulas cardíacas y en el sistema específico de conducción cardíaco.

El dato ecocardiográfico más frecuentemente observado es la hipertrofia de ventrículo izquierdo, aunque no se asocia con disfunción sistólica o diastólica. El prolapso mitral afecta a la mitad de los pacientes pero no tiene repercusión clínica. Actualmente se están desarrollando técnicas más específicas para valorar la afectación cardíaca, incluso antes de que pueda detectarse hipertrofia en el ecocardiograma convencional: se trata de una ecocardiografía Doppler tisular que permite detectar disminución en la velocidad sistólica y diastólica de contracción y relajación de las fibras del miocardio, como alteración precoz y previa a la hipertrofia, no sólo en esta enfermedad sino también en otras muchas. El depósito de Gb3 en el sistema eléctrico de conducción puede provocar taquicardia supraventricular, bloqueo de rama, acortamiento del intervalo PR e incluso alargamiento del complejo QRS. En los pacientes varones con datos ecocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda sin causa aparente, debería medirse la concentración en plasma de alfa-galactosidasa A, ya que hasta el 5% de ellos presentan una actividad enzimática disminuida que permite diagnosticar la enfermedad. Así pues, este diagnóstico debe tenerse en cuenta ante pacientes con miocardiopatía hipertrófica o restrictiva de etiología inexplicada. Los pacientes pueden sufrir manifestaciones tardías de cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio), insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia mitral grave, como complicaciones importantes. La hipertrofia ventricular izquierda implica una mayor gravedad y aumenta el riesgo de muerte.

Lesiones cerebrovasculares

Las manifestaciones cerebrovasculares obedecen sobre todo a una lesión

multifocal de pequeño vaso por el depósito de glicoesfingolípidos en la pared vascular. La disfunción endotelial facilitaría la formación de émbolos y trombos y explicaría el mayor riesgo de ictus. Estos episodios consisten en trombosis, accidentes isquémicos transitorios, isquemia y aneurisma de la arteria basilar y crisis convulsivas. Se han observado síntomas y signos como hemiplejía, hemiparesia, vértigo, diplopía, disartria, nistagmo y ataxia. Incluso se han descrito casos con alteración de la personalidad y deterioro cognitivo. La vasculopatía cerebral también aumenta con la edad. Con relación a las lesiones cerebrales en la sustancia blanca, la mejor técnica para evaluarlas es la resonancia magnética nuclear; debe tenerse en cuenta como causa de enfermedad cerebrovascular en la población menor de 55 años, sobre todo si se asocia a proteinuria.

Síntomas digestivos

Las molestias digestivas y la malabsorción son frecuentes, y la enfermedad puede manifestarse como dolor posprandial de tipo cólico, incluso en forma de abdomen agudo, náuseas, vómitos o episodios de diarrea autolimitada. Si aparece pérdida de peso, probablemente se deba a malabsorción por el depósito de Gb3 en la mucosa del intestino delgado; en cambio, las náuseas, los vómitos y la diarrea ocurren por la acumulación lipídica en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Casi el 70% de los varones afectados padecen síntomas digestivos, que a menudo constituyen el síntoma principal de la enfermedad. Los datos clínicos en estos casos a veces pueden ser superponibles a los encontrados en el síndrome del intestino irritable.

Alteraciones respiratorias

Se ha descrito depósito de glicoesfingolípidos en las células epiteliales de la vía respiratoria de los pacientes con enfermedad de Fabry. En las etapas finales de la enfermedad, puede provocar un patrón pulmonar obstructivo crónico.

Manifestaciones del aparato locomotor

Son habituales, ya que aparecen en más del 60% de los casos. Consisten en artralgias, mialgias y dolor óseo, probablemente debidos al depósito de Gb3 en la membrana sinovial y el músculo, lo que provoca manifestaciones clínicas polimorfas que pueden llevar a errores diagnósticos. Es característica la afectación de las articulaciones interfalángeas distales, con contracturas en flexión de dichas articulaciones y limitación para la extensión. También se han descrito casos de necrosis avascular ósea y de entesopatía.

Otras manifestaciones clínicas

La hipoacusia neurosensorial, el vértigo y el *tinnitus* son las principales manifestaciones en relación con el órgano sensorial del oído. La dismorfia facial con prognatismo y rasgos toscos o el linfedema son otras manifestaciones clínicas presentes, con una prevalencia muy variable, entre el 10 y el 60%.

Diagnóstico

El estudio y conocimiento de la enfermedad de Fabry requiere una atención multidisciplinaria e integrada, dado que tiene una expresividad clínico-biológica dispar. En la tabla 2 se recogen los criterios clínicos diagnósticos (mayores y menores) de la enfermedad y en la tabla 3 las exploraciones complementarias indicadas, según consenso clínico, para seguir la evolución de los pacientes.

El diagnóstico de confirmación se realiza con la demostración bioquímica de la deficiencia de alfa-galactosidasa A, cuya actividad se puede medir en los leucocitos, el suero o los fibroblastos mediante radioinmunoensayo. Es característica una actividad enzimática inferior a 0,06 UI/g en los leucocitos (6-13,9), a 0,06 UI/L en el suero (1,7-7,9) y a 0,6 UI/g en los fibroblastos (20,9-39,7); en mujeres heterocigotas es necesario realizar el estudio genético, ya que los valores enzimáticos pueden ser normales. Por otra parte, los niveles de Gb3 en plasma y orina se encuentran aumentados y son útiles

no sólo como coadyuvantes del diagnóstico, sino también como marcadores de respuesta al tratamiento. También es posible realizar el diagnóstico prenatal de la enfermedad mediante la medición de la actividad de la alfa-galactosidasa A en las células fetales, obtenidas mediante amniocentesis o con una biopsia coriónica.

Tratamiento

Terapia de sustitución enzimática

A comienzos de los años setenta, Brady et al. demostraron mediante técnicas de purificación enzimática que se podían obtener formas activas de la enzima deficiente, la alfa-galactosidasa A. Pero el problema durante casi 20 años ha sido cómo disponer de cantidades de enzima suficientes para asegurar una continuidad del tratamiento sustitutivo. En 1998, Schiffmann et al. realizaron un ensayo clínico de nueve meses de duración con 26 varones con enfermedad de Fabry, de los que 14 recibieron tratamiento enzimático y 12 placebo; se demostró que las infusiones intravenosas de alfa-galactosidasa humana recombinante (12 infusiones bisemanales de 0,2 mg/kg de enzima) no sólo eran bien toleradas por los pacientes, sino que además producían una mejora significativa del dolor neuropático, la función renal, la conducción cardíaca y el peso (aumento). En la actualidad se dispone de dos formas de la enzima sustitutiva, alfa y beta; tienen una estructura y una eficacia parecidas, con algunas diferencias en la farmacocinética y la posología. Su precio es elevado. En el primer trabajo publicado en España sobre el análisis de respuesta a este tipo de terapia, se demostró que la agalsidasa alfa es eficaz como tratamiento específico, porque mejora tanto los síntomas más debilitantes y que más afectan a la calidad de vida de estos pacientes (dolor neuropático) como los factores relacionados con la morbimortalidad (lesión renal y cardíaca). Además, favorece la estabilización de una enfermedad hasta ahora inexorablemente progresiva. La posibilidad de que el tratamiento pueda ser menos eficaz si se inicia en fases

avanzadas apunta a la necesidad de su inicio precoz.

Actualmente, las complicaciones de la enfermedad de Fabry conducen a una muerte prematura, que suele ocurrir en la quinta década de la vida. Es necesario un seguimiento a más largo plazo y con un mayor número de pacientes para poder confirmar no sólo estos hallazgos, sino también –lo que aún es más importante– el aumento de la supervivencia. Sin embargo, a juzgar por los resultados obtenidos hasta ahora, parece que la relación coste-eficacia justifica el empleo de la terapia de sustitución enzimática, ya que es un tratamiento efectivo y bien tolerado para los pacientes con enfermedad de Fabry.

Tratamiento sintomático

Las crisis de dolor neuropático y las acroparestesias se tratan con fármacos estabilizadores de membrana, como la carbamazepina, la gabapentina o la fenitoína. Los angioqueratomas pueden beneficiarse de la terapia láser con argón, aunque algunas lesiones pueden ser recurrentes. En cuanto a la afectación renal, su enfoque terapéutico es similar al de la nefropatía diabética: requiere un control estricto de la presión arterial con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de angiotensina II. Si la enfermedad progresa hacia una insuficiencia renal terminal, se recurrirá a la diálisis o al trasplante renal. No está claro que pa-

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- La forma más habitual de reconocer la enfermedad de Fabry es por la presencia de angioqueratomas y dolor de tipo neuropático o acroparestesias.
- Las mujeres no son sólo portadoras, sino también pacientes, habitualmente con formas moderadas de la enfermedad.
- La hipertrofia del ventrículo izquierdo de causa no aclarada y el ictus criptogénico deben hacer sospechar enfermedad de Fabry, sobre todo en pacientes menores de 55 años que asocien proteinuria.
- El tratamiento sustitutivo enzimático es eficaz y seguro.

ra la prevención de accidentes cerebrovasculares esté indicada la anticoagulación, aunque sí parece aceptado el uso de antiagregantes.

Terapia génica

En la actualidad se están investigando diversos métodos para avanzar en la terapia génica en las enfermedades de depósito, como el uso de vectores (lentivirus, retrovirus, adenovirus) e incluso el trasplante de médula ósea. Sin embargo, en la enfermedad de Fabry aún queda mucho camino por recorrer, ya que la mayoría de los estudios se encuentran en fase de experimentación animal.

Consejo genético

Como en cualquier enfermedad genética, cuando se detecta un caso de enfermedad de Fabry es obligado realizar el estudio familiar, proporcionar la información acerca del tipo de herencia y ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal.

Bibliografía

- Barba Romero MA, García de Lorenzo, Mateos A; Grupo Español de Estudio del FOS. Enfermedad de Fabry en España. Análisis de 24 casos. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123: 57-60.
- Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 1973; 289: 9-14.
- López Rodríguez M, Gómez Cerezo J, Barbado Hernández FJ. Enfermedad de Fabry: una entidad multidisciplinaria con nuevas perspectivas terapéuticas. *Rev Clin Esp*. 2003; 203: 292-295.
- Lyon MF. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis. *Cytogenet Cell Genet*. 1998; 80: 133-137.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001; 38: 769-775.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizigotus males. *J Med Genet*. 2001; 38: 750-760.
- Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ, Barba Romero MA, García de Lorenzo Mateos A, et al. Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127: 481-484.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 2.743-2.749.