

# ACTUALIZACION EN EL SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

## PERSPECTIVA CLINICA GENERAL: LA MIRADA DEL INTERNISTA

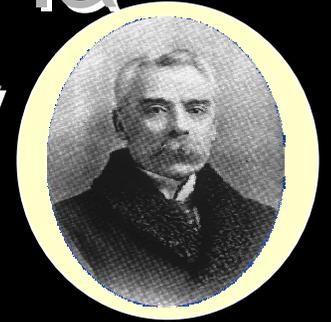
Dr Alberto Rivera Gallego

Servicio de Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Xeral-Cíes. Vigo, Pontevedra

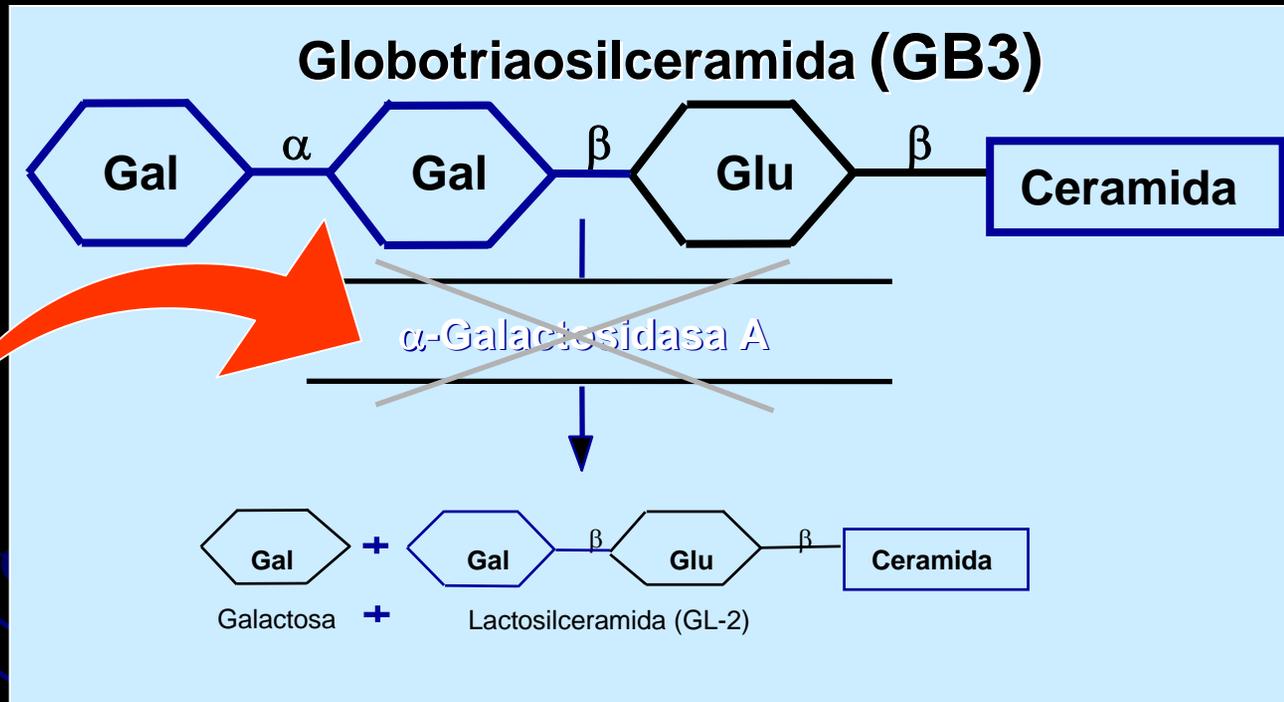


# Perspectiva histórica de la Enfermedad de Fabry



- Descrita por primera vez en 1898.
  - **Johannes Fabry** en Alemania.
  - **William Anderson** en Inglaterra.
- Otros nombres: “angiokeratoma corporis diffusum universale”, “Morbus Fabry” y “enfermedad de Anderson-Fabry”.

# Déficit de la $\alpha$ -galactosidasa A



Lysosome

**Origen genético:** mutación en el gen xq22 del cromosoma X

# Etiología y Epidemiología

**Error congénito del  
catabolismo de  
glucoesfingolípidos**

**Déficit enzimático de  
 $\alpha$ -galactosidasa A**

**Enfermedad de  
depósito lisosomal**

**Progresiva y con  
riesgo para la vida**

**Muerte prematura, 40-50 años**

**Panétnica**

**Incidencia  
1:120.000 (aprox.)**

**(ESP) 300-350**

# Espectro fenotípico

- Varones afectados
- Mujeres

Manifestación	DesnickK, 2001	MacDermot, 2001	FOS 2006
Opacidad corneal	~70 %	~70 %	~40 %
Acroparestesias	~50 %	~70 %	~57 %
Síntomas GI	~25 %	~58 %	~50 %
Angioqueratomas	~50 %	~35 %	~40 %
Hipohidrosis	~20 %	~33 %	84%
ACV, AIT	~20 %	~22 %	~25 %
Fallo renal	~2 %	~3 %	~1 %

# Fenotipo clásico

## Manifestaciones principales

### DEPÓSITO VASCULAR DE GL-3

Piel

Nervios periféricos

Corazón

Cerebro

Riñón



### MANIFESTACIONES

Angioqueratomas

Acroparestesias

Isquemia, infartos

ACVs, AITs

Fallo renal

# Manifestaciones dermatológicas

- **Angioqueratomas**

- Lesiones de la piel rojizas-purpúreas.
- No palidecen.
- Tamaño desde una cabeza de alfiler hasta varios milímetros.
- Localizados en el área entre el ombligo y los muslos (patrón en traje de baño).

# Fenotipo clásico

## DEPÓSITO VASCULAR DE GB-3

Piel

Nervios periféricos

Corazón

Cerebro

Riñón



## MANIFESTACIONES

Angioqueratomas

Acroparestesias

Isquemia, infartos

ACVs, AITs

Fallo renal

Muerte prematura, 40-50 años

# Manifestaciones neuroológicas

- **Dolor**

- Acroparestesias

- Intermitentes, quemantes, hormigueantes
    - Afectan a manos y pies.

- “Crisis de Fabry”

- Episódicas, pueden durar desde minutos a semanas, intensas, insoportables, debilitantes.
    - Se irradian hacia el cuerpo desde manos y pies.
    - Provocado por fiebre, ejercicio, fatiga, estrés, cambios de T<sup>a</sup>.
    - Sin respuesta a analgésicos opiáceos.

# Fenotipo clásico

## DEPÓSITO VASCULAR DE GL-3

Piel

Nervios periféricos

Corazón

Cerebro

Riñón

## MANIFESTACIONES

Angioqueratomas

Acroparestesias

Hipertrofia

ACVs, AITs

Fallo renal



Muerte prematura, 40-50 años

# Manifestaciones cardiacas

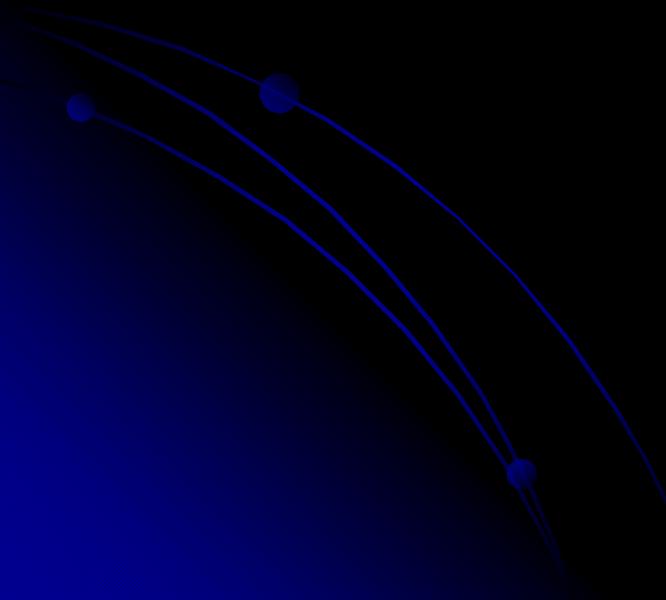
Puede afectar a **cualquier parte** del corazón

Sistema de conducción

Válvulas

Vasos

miocardio



# SISTEMA DE CONDUCCION

Desde siempre se han descrito desde taqui a bradiarritmias

Sheth KJ et al. J Electrocardiology 1982; 15: 153.  
Roudebush CP et al. N Engl J Med 1973; 289: 357.  
Suzuki M et al. Am Heart J 1990; 120: 438.

**Shah et al** Am J Cardiol 2005

78 pacientes, de los cuales 60 realizaron Holter 24h

FA persistente 4%

FA paroxística 13%

TV no sostenida 8% (todos hombres)

Bradiarritmia 4%

1 muerte súbita

Regresión logística: edad único factor independiente

# ANOMALIAS VALVULARES

Afectación fundamentalmente **Ao**, aunque también **mitral**

## Forma

Insuficiencia leve-moderada

Engrosamiento

## Frecuencia

Entre un 20-30%

Los pacientes afectados son mayores que los no afectados

## Patogenia

Depósito Gb3 en tejido valvular

Kampmann. J Am Coll Cardiol 2002  
MacDermot. J Med Genet 2001

# ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

## Dolor anginoso frecuente

56% hombres (FOS 22%)

53% mujeres (FOS 23%)

## IAM raramente descrito:

MacDermot KD. J Med Genet 2001

9%

Pieroni Circulation 2003

16 pacientes coronariografía normal

Sachdev Circulation 2002

6 pacientes: 1 estenosis

FOS < 2%

## Patogenia

Disfunción células endoteliales

Disminución reserva coronaria por la hipertrofia

# HIPERTROFIA CARDIACA

**Es un hecho temprano con diferencia entre sexos**

**Mehta et al.** Eur J Clin Invest 2004 (194 pacientes)

46% de los hombres LVH con edad inicio a 38 a.

28% de las mujeres LVH con edad de inicio a 55,4 a

**MacDermot et al.** J Med Genet 2001 (98 hombres y 21 mujeres)

33% de hombres LVH con edad inicio 42 a

19% de mujeres LVH ( no relata edad)

**Kampman et al.** J Am Coll Cardiol 2002 (55 mujeres)

56% menores de 38 a. tienen LVH

86% menores de 45 a tienen LVH

100% mayores de 45 a tienen LVH

**FOS** (151 hombres y 101 mujeres)

40.3% hombres LVH con edad inicio 39.4 a.

25.5% mujeres LVH con edad inicio 49.5 a.

# HIPERTROFIA CARDIACA

Generalmente es simétrica

**Linhart et al.** Am Heart J 2000

Estudian 30 pacientes (13 H y 17 M)

14 pacientes tienen LVH

11 simétrica y 3 asimétrica (2 hermanos)

**Sachdev et al.** Circulation 2002

Estudio prevalencia Fabry en hipertrofia cardíaca

5 simétrica y 1 asimétrica

**Kampman et al.** J Am Coll Cardiol 2002

Estudia 55 mujeres

29 hipertrofia concéntrica

6 hipertrofia asimétrica

# HIPERTROFIA CARDIACA

## Prevalencia de Fabry en la hipertrofia cardíaca

**Nakao et al.** N Engl J Med 1995

230 hombres consecutivos con hipertrofia cardíaca

3% fabry (todos mayores 55 a)

5.5% en aquellos sin HTA

10.3% en aquellos sin hipertrofia asimétrica ni HTA

0% en hipertrofia asimétrica

**Sachdev et al.** Circulation 2002

Hallazgos similares en hombres

5 de 6 mayores de 40 a

**Chimenti et al.** Circulation 2004

Estudian 34 mujeres con hipertrofia sin causa

4 Fabry (todas mayores de 40 a)

# HIPERTROFIA CARDIACA

El **Doppler tisular** es una técnica que evidencia estadios preclínicos de afectación cardíaca

Pieroni et al. Circulation 2003

Mediante **RMN cardiovascular** se ha detectado fibrosis que contribuye a hipertrofia.

Moon et al. Eur Heart J 2003

La función sistólica y diastólica se mantiene

# Fenotipo clásico

## DEPÓSITO VASCULAR DE GL-3

Piel

Nervios periféricos

Corazón

Cerebro

Riñón

## MANIFESTACIONES

Angioqueratomas

Acroparestesias

Isquemia, infartos

ACVs, AITs

Fallo renal

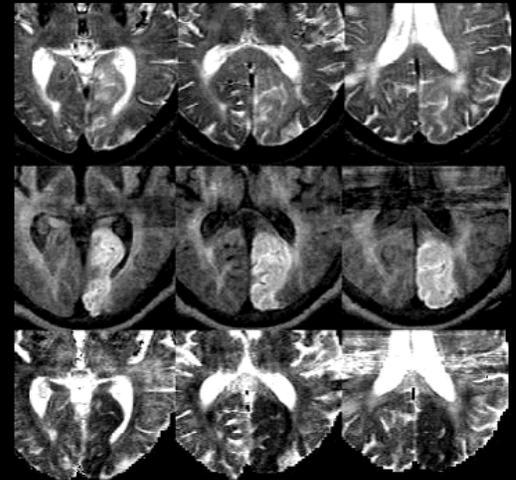


Muerte prematura, 40-50 años

# Manifestaciones neuroológicas

## ● Manifestaciones neuroológicas

- Accidentes isquémicos (transitorios, prematuros)
- Polineuropatía.
- Hemiparesia, hemiplejía.
- Hemiataxia, ataxia dinámica.
- Diplopia, nistagmo.
- Disartria.
- Náuseas, vómitos.
- Vértigos, mareos.
- Dolor de cabeza.



# Manifestaciones neurológicas

**Prevalencia de 13%**

**FOS frecuencia de 6-9% con edad inicio 39 a.**

**Ocurre a edades tempranas: 25-44 años**

**Se asocia a alteración cardíaca o hipertensión**



# Manifestaciones neuroológicas

**Lesiones en sustancia blanca**

**En edades tempranas**

**Practicamente universales a los 55 años**

**Lesiones de aumento intensidad en región pulvinar**

**Dilatación y tortuosidad de grandes vasos**



# Fenotipo clásico

## DEPÓSITO VASCULAR DE GL-3

Piel

Nervios periféricos

Corazón

Cerebro

Riñón

## MANIFESTACIONES

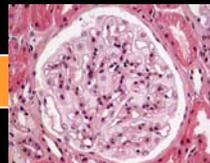
Angioqueratomas

Acroparestesias

Isquemia, infartos

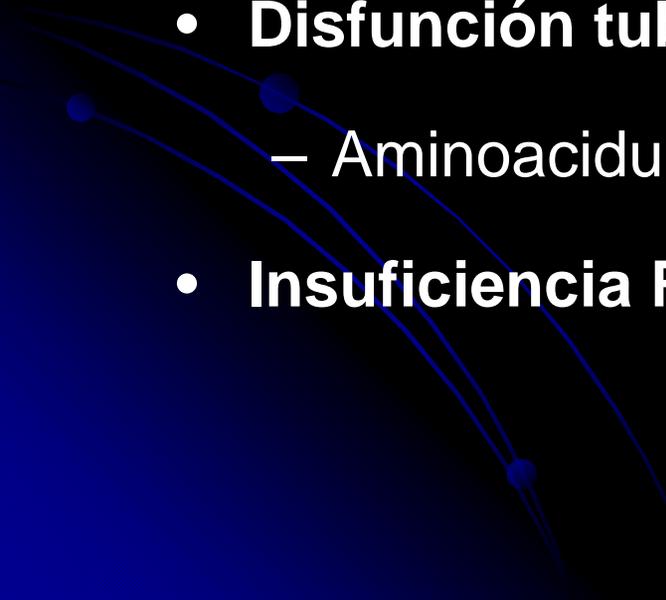
ACVs, AITs

Fallo renal



Muerte prematura, 40-50 años

# Manifestaciones renales

- **Proteinuria, hematuria, lipiduria.**
  - **GFR disminuida**
  - **Creatinina sérica aumentada**
  - **Disfunción tubular (proximal y distal)**
    - Aminoaciduria, glucosuria, acidosis tubular renal.
  - **Insuficiencia Renal Crónica**
- 

# Manifestaciones renales

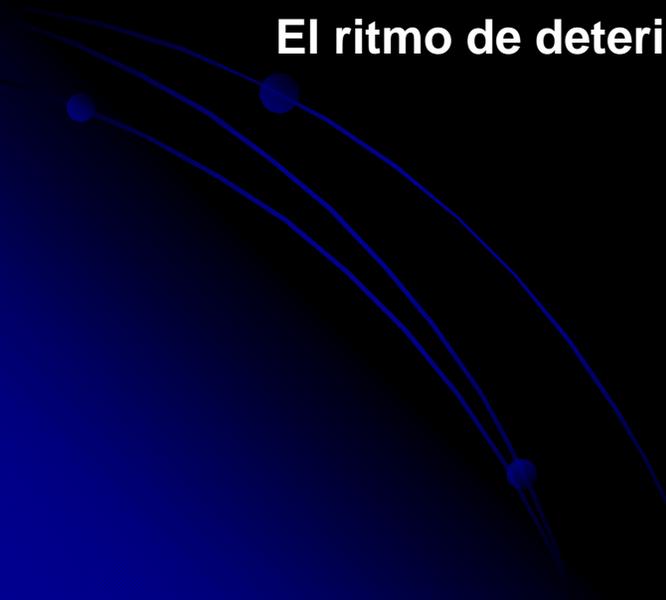
## Insuficiencia renal crónica

La mitad de los pacientes la desarrollan con mediana de 42 a.

Mayor rapidez con menor actividad enzimática

El ritmo de deterioro de la GFR es de 12 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> por año

Branton, MH et al. Medicine (Baltimore) 2002; 81:122.



# Manifestaciones renales

Poliuria y polidipsia

acúmulo en tubulos distales: incapacidad concentrar  
orina

Proteinuria tubular o glomerular

no nefrótica en el 82%

inicio a los 34 años

IRC a los 42 años (12.2 ml/min/año)

HTA sólo en 30%

La mitad cuando tienen IRC

# Manifestaciones renales

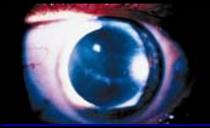
## Patogenia

Enfermedad microvascular: depósito en pared arterial

Alteración podocito: depósito podocitos, muerte celular, membrana basal desnuda contacta con epitelio y forma sinequias, filtración glomerular maldireccionada, inflamación, esclerosis

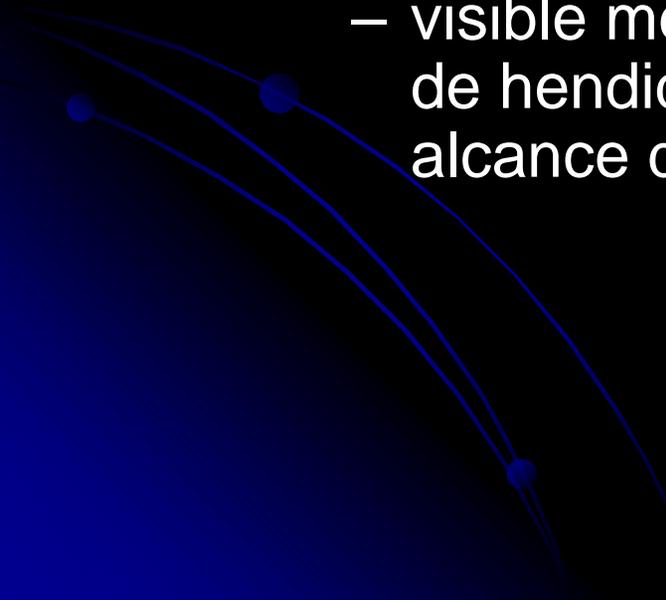
Epitelio tubular: depósito, atrofia, fibrosis intersticial, hiperfiltración, glomeruloesclerosis

# Otras manifestaciones

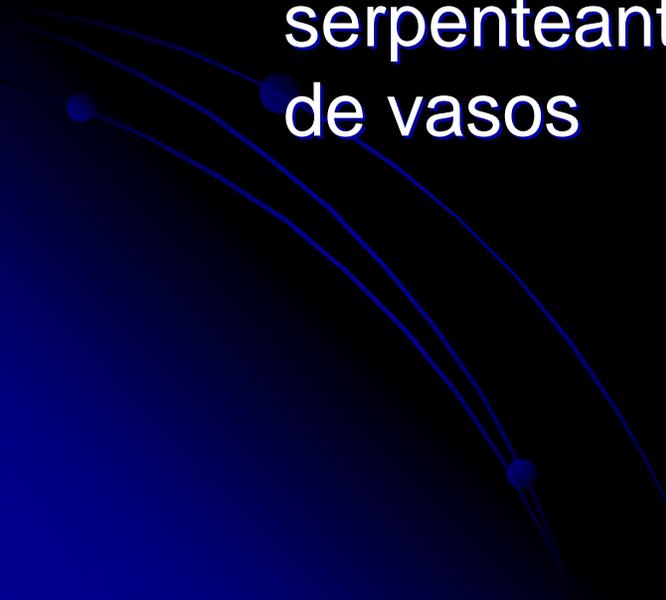
Manifestación		% de varones afectados
Opacidades corneales		~100 %
Hipohidrosis		>90 %
Dolor abdominal/ Diarrea		~25 %
Pérdida de audición		~70 %
astenia		~100 %

Muerte prematura, 40-50 años

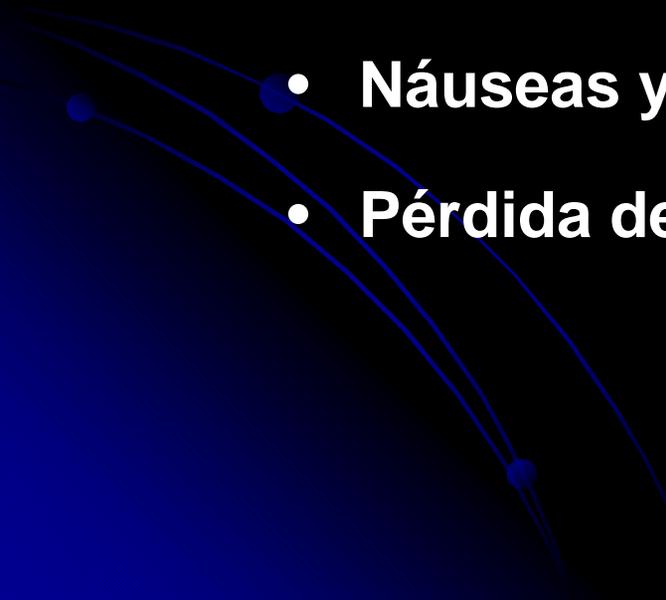
# Manifestaciones oftalmológicas

- **Opacidades corneales**
    - patrón corneal en espiral.
    - generalmente no afecta a la visión.
    - casi universal (hombres y mujeres).
    - visible mediante oftalmoscopia con lámpara de hendidura (simple examen ocular al alcance de la mayoría de los oftalmólogos).
- 

# Manifestaciones oftalmológicas

- Lesiones vasculares conjuntivales y retinales
    - No afectan a la visión
    - Marcada y serpenteante dilatación de vasos
- 

# Manifestaciones Gastrointestinales

- **Diarreas episódicas**
  - **Dolor posprandial**
  - **Saciamiento precoz**
  - **Náuseas y vómitos**
  - **Pérdida de peso**
- 

# Sintomatología

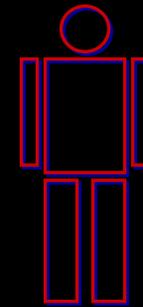
**Dolor y quemazón en extremidades**  
**Anhidrosis o hipohidrosis**  
**Opacidad en la córnea**  
**Episodios febriles recurrentes**  
**Intolerancia al frío y al calor**  
**Manifestaciones psicosociales**



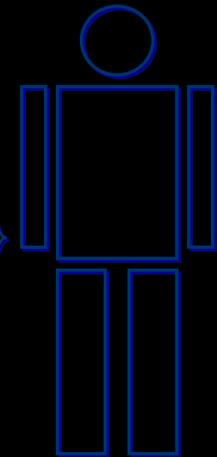
Infancia

**Manifestaciones gastrointestinales**  
**Alteraciones en la piel (angioqueratoma)**  
**Fatiga**

**Insuficiencia renal**  
**Complicaciones neurológicas**  
**Manifestaciones cerebrovasculares**  
**Afectación cardíaca**  
**Pérdida de audición y zumbidos**



Adolescencia



Edad adulta

# ERRORES DIAGNÓSTICOS MÁS COMUNES

**DOLOR,  
SENSIBILIDAD Tª**

Artritis reumatoide juvenil  
Fiebre reumática.  
Eritromelalgia.  
“Dolores de crecimiento”

**ANGIOQUERATOMAS**

Lupus  
Petequias

**DOLOR ABDOMINAL**

Apendicitis aguda

**ATAQUES, ICTUS**

Esclerosis múltiple

# EPILOGO

La **Enfermedad de Fabry** afecta a múltiples órganos y sistemas, ocasionando manifestaciones clínicas que el **INTERNISTA** evalúa a diario, por lo que:

- Debemos tenerla presente: es fundamental el diagnóstico precoz
- Debemos ser el centro en el manejo de estos pacientes