

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

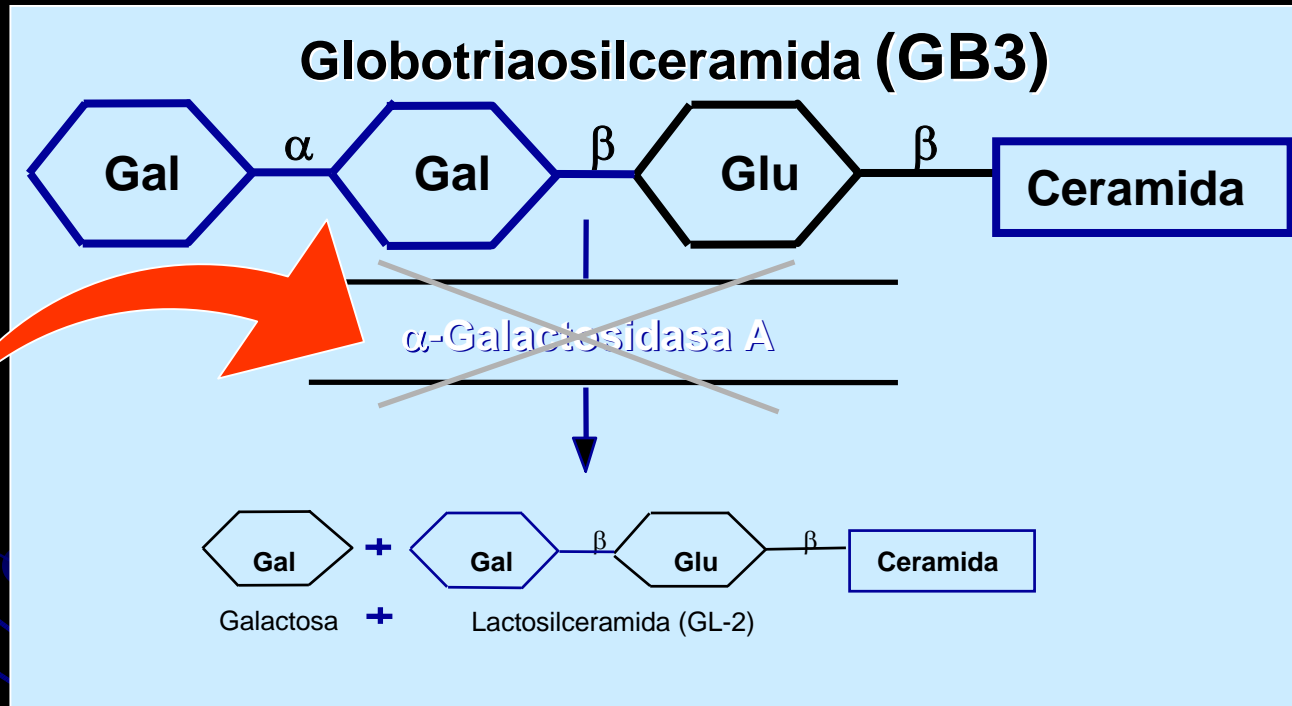


Perspectiva histórica de la Enfermedad de Fabry



- 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 α -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
 α -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^a.
 - 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%

Pieron 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

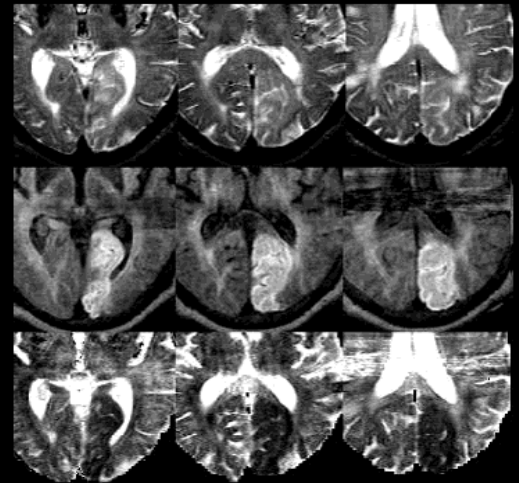


Muerte prematura, 40-50 años

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 neuroológicas

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

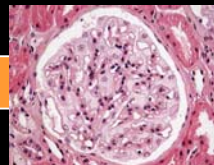
Angioqueratomas

Acroparestesias

Isquemia, infartos

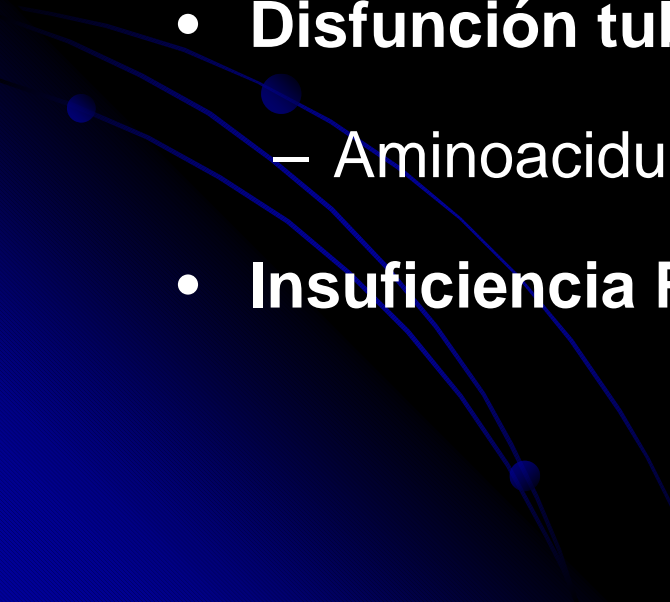
ACVs, AITs

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 m² 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

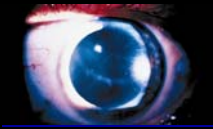
Patogenia

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

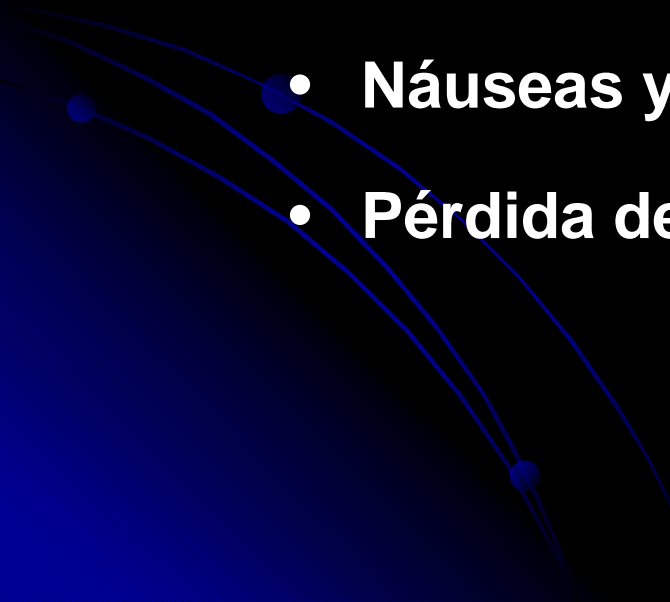
- **Opacidades corneales**

- 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

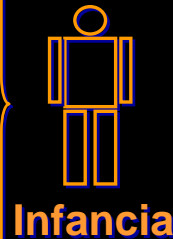
- Lesiones vasculares conjuntivales y retinales
 - No afectan a la visión
 - Marcada y serpenteante dilatación de vasos
- 

Manifestaciones Gastrointestinales

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

Sintomatología

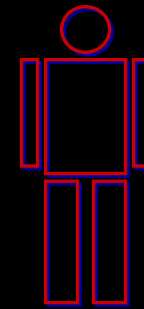
Dolor y quemazón en extremidades
Anhidrosis o hipohidrosis
Opacidad en la córnea
Episodios febriles recurrentes
Intolerancia al frío y al calor
Manifestaciones psicosociales



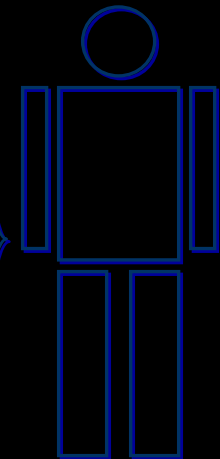
Infancia

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