

Enfermedad de Fabry. Revisión para el cardiólogo clínico

Marcela Valentini¹, Diego Maianti¹, Lucía Florio¹

Resumen

La enfermedad de Fabry es una afección genética producida por un déficit total o parcial de la enzima alfa-galactosidasa A implicada en el catabolismo de glicosfingolípidos. Dicha alteración genera el depósito lisosomal del residuo globotriasilceramida (Gb-3) a nivel multitisular, a predominio de los sistemas renal, cardíaco, nervioso y cutáneo. Debido a su baja prevalencia y su variada presentación clínica representa un verdadero reto diagnóstico. La combinación de antecedentes familiares de cardiopatía y afección renal, diferentes grados de hipertrofia del ventrículo izquierdo, sumado a afecciones cutáneas, neurológicas y enfermedad renal progresiva, deben hacer plantear la posibilidad de una enfermedad de Fabry. El cardiólogo que estudia un paciente con hipertrofia ventricular es quien debe sospecharla, y debe hacer un diagnóstico diferencial con miocardiopatías hipertróficas, cardiopatía hipertensiva u otras miocardiopatías por depósitos. Los aportes diagnósticos de la resonancia magnética cardíaca han sido de suma importancia en los últimos años. Los estudios enzimáticos y genéticos, antes de muy difícil adquisición en nuestro medio, son factibles en la actualidad. Un diagnóstico temprano es clave para iniciar el tratamiento enzimático sustitutivo, evitar un daño más extenso e irreversible, e identificar los familiares afectados en fases iniciales.

Palabras clave ENFERMEDAD DE FABRY
ALFAGALACTOSIDASA A
DIAGNÓSTICO
TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Fabry disease. Review for the clinical cardiologist

Abstract

Fabry disease is a genetic condition caused by a total or partial deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A involved in the catabolism of glycosphingolipids. This alteration generates the lysosomal deposit of the globotriasylceramide residue (Gb-3) at the multi-tissue level, predominantly in the kidneys, heart, nervous system and skin. Due to its low prevalence and its varied clinical presentation, it represents a true diagnostic challenge. The combination of family history of heart disease and kidney disease, different degrees of hypertrophy of the left ventricle, added to skin and neurological conditions and progressive kidney disease, should raise the possibility of Fabry disease. The cardiologist who studies a patient with ventricular hypertrophy is the one who should suspect it and make a differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathies, hypertensive heart disease or other cardiomyopathies due to deposits. Diagnostic complementation with a cardiac resonance study has been extremely important in recent years. Enzymatic and genetic studies, previously very difficult to acquire in our environment, are currently feasible. An early diagnosis is key to starting enzyme replacement therapy, avoiding more extensive and irreversible damage, and allowing affected family members to be identified in the early stages.

Keywords FABRY DISEASE
ALPHAGALACTOSIDASE A
DIAGNOSIS
ENZYME REPLACEMENT THERAPY

1. Centro Cardiológico Sanatorio Americano.

Autor responsable: Diego Maianti. Correo electrónico: dimaie@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: Jul 29, 2021; aceptado: Ago 4, 2022.

Doença de Fabry. Revisão para o cardiologista clínico

Resumo

A doença de Fabry é uma condição genética causada por uma deficiência total ou parcial da enzima alfa-galactosidase A envolvida no catabolismo de glicoesfingolipídeos. Essa alteração gera o depósito lisossomal do resíduo globotriasilceramida (Gb-3) em nível multitecidual, predominantemente nos rins, coração, sistema nervoso e pele. Devido à sua baixa prevalência e à sua apresentação clínica variada, representa um verdadeiro desafio diagnóstico. A combinação de história familiar de cardiopatia e doença renal, diferentes graus de hipertrofia do ventrículo esquerdo, somada a condições dermatológicas e neurológicas e doença renal progressiva, deve levantar a possibilidade de doença de Fabry. O cardiologista que estuda um paciente com hipertrofia ventricular é quem deve suspeitar e fazer um diagnóstico diferencial de cardiomiopatias hipertróficas, cardiopatias hipertensivas ou outras cardiomiopatias por depósitos. A complementação diagnóstica com estudo de ressonância cardíaca tem sido de extrema importância nos últimos anos. Estudos enzimáticos e genéticos, anteriormente muito difíceis de adquirir em nosso meio, são atualmente viáveis. O diagnóstico precoce é fundamental para iniciar a terapia de reposição enzimática, para evitar danos mais extensos e irreversíveis, e permite que os familiares afetados sejam identificados nos estágios iniciais.

Palavras-chave DOENÇA DE FABRY
ALFAGALACTOSIDASE A
DIAGNÓSTICO
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

*“La verdad de ninguna cosa tiene vergüenza, sino de estar escondida.”
Félix Lope de Vega y Carpio*

Introducción

Aunque fue descubierta hace más de cien años, la mayoría de los conocimientos que contamos sobre esta patología han sido provistos en los últimos 10 años⁽¹⁾. Su diagnóstico es un verdadero reto por su baja prevalencia, sus múltiples mutaciones y su pleomorfismo en la clínica⁽²⁾. La combinación de antecedentes familiares de cardiopatía y afección renal, diferentes grados de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), sumado a afecciones cutáneas, neurológicas y enfermedad renal progresiva, deben hacer plantear la posibilidad de una enfermedad de Fabry (EF)⁽¹⁾.

En etapas tempranas el diagnóstico es planteado por pediatras, nefrólogos o dermatólogos. Dado que el compromiso cardíaco es muy frecuente con el avance de la enfermedad, en la evolución nuestro rol es igual de importante para su identificación. El cardiólogo debe plantearla ante una hipertrofia concéntrica aislada o asociada a alteraciones renales o cerebrovasculares en pacientes jóvenes. El compromiso cardiovascular es causa importante de morbilidad y mortalidad temprana en esta patología, dado por arritmias, insuficiencia cardíaca o accidentes cerebrovasculares^(3,4). La intención de esta revisión es describir en detalle las características clínicas, herramientas diagnósticas y terapéuticas actuales con que cuenta el cardiólogo clínico enfrentado a esta atípica patología. Con el

advenimiento en 2001 de la terapia de sustitución enzimática se puede mejorar de forma radical el pronóstico si es iniciado de forma temprana, a la vez que se realiza un relevamiento diagnóstico en los familiares para evitar el futuro avance de la enfermedad⁽²⁾.

Epidemiología

La intensa dinámica de trabajo en policlínica de cardiología no siempre permite reflexionar sobre el diagnóstico de patologías poco frecuentes. La enfermedad de Fabry es una enfermedad rara, ampliamente infradiagnosticada. Aunque presenta una prevalencia baja, su verdadera casuística no es del todo conocida. La media desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 13 a 16 años en hombres y mujeres, respectivamente⁽⁵⁾.

Presenta una incidencia muy baja de 1 caso cada 40.000 a 117.000 habitantes aproximadamente en la población occidental⁽⁶⁻⁸⁾. Las variaciones amplias en las cifras se deben al subdiagnóstico, a sus distintos fenotipos con mutaciones variadas, algunas de significación clínica no aclarada, por lo que se plantea que su incidencia probablemente sea mayor.

Etiopatogenia

Es una enfermedad hereditaria de almacenamiento lisosomal, ligada al cromosoma X, causada por

mutaciones en el gen GLA que codifica la enzima α -GAL A⁽⁹⁾. Esta enzima lisosomal es la encargada de degradar determinados glucoesfingolípidos, predominantemente globotriaosilceramida (Gb3⁽¹⁾). Estos glucoesfingolípidos no degradados se acumulan progresivamente en los lisosomas, lo que provoca cambios celulares estructurales y defectos tisulares; con el tiempo progresa a una insuficiencia orgánica, con principal implicancia del riñón, el corazón y el cerebro⁽¹⁰⁾.

Dado que la enfermedad está ligada al cromosoma X, un padre afectado la transmite a todas sus hijas, pero sus hijos no heredan la enfermedad porque heredan su cromosoma Y. Una madre afectada tiene un 50% de probabilidad de transmitir su cromosoma X a cualquiera de sus hijos⁽¹⁾. Los hombres portadores en un único cromosoma X son con mayor frecuencia afectados con las características típicas completas y de forma severa: cardiopatía, enfermedad renal, cerebrovascular, con una media de mortalidad en promedio de 56 años (la supervivencia está disminuida unos 20 años en el hombre)⁽³⁾.

En las mujeres heterocigotas la enfermedad exhibe una expresión pleomórfica. Rara vez presentan una afección severa al mismo grado que los hombres con afección típica. En general, presentan formas más leves e incompletas (sin afección multiorgánica) y en algunos casos tardías⁽¹⁰⁾. Este comportamiento puede explicarse porque tienen dos cromosomas X parentales con la inactivación aleatoria de uno de ellos; este proceso se denomina *lionización*. Esta inactivación al azar de uno de los cromosomas X ocurre en cada célula, en una etapa temprana del desarrollo. Las mujeres heterocigotas presentan mosaicismos, mezcla de líneas celulares con una X materna o paterna inactiva, lo que lleva a una expresión clínica de la enfermedad muy variada⁽²⁾.

Presentación clínica

Se identifican dos tipos clínicos de la enfermedad de Fabry de acuerdo con su presentación clínica. La forma clásica o típica y las formas atípicas⁽¹⁾.

La forma clásica presenta compromiso multisistémico y precoz, más común en hombres homocigóticos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son neurológicas, dermatológicas, oculares, gastrointestinales, cardíacas y renales. Los síntomas iniciales generalmente aparecen en la niñez o adolescencia, pero frecuentemente se infradiagnostica en etapas tempranas por lo plurisintomático de la enfermedad. El diagnóstico de la enfermedad en los hombres se realiza a una edad media de 25 años y en las mujeres a los 32 años⁽¹¹⁾. Las variantes atípicas presentan compromiso cardíaco o renal aislado de inicio tardío, en hombres homocigotos y mujeres heterocigotas de mediana edad⁽⁷⁾. En el trabajo de Nakao y col. alcanza una prevalencia del 3% en pa-

cientes hombres con HVI sin clara etiología⁽¹²⁾. En una serie de pacientes varones japoneses con HVI mayor a 15 mm, su prevalencia fue del 1,1%⁽¹³⁾.

A continuación, se describen las manifestaciones de la enfermedad en diferentes órganos y sistemas:

Sistema nervioso periférico: las manifestaciones en el sistema nervioso autónomo son tempranas, comenzando en la edad pediátrica. Se presentan como dolor neuropático crónico con una incidencia alta, mayor al 80% de los pacientes⁽¹⁴⁾. Estos refieren acroparestesias (dolores lacerantes, urentes en manos y pies) o episodios breves de ardor intenso con crisis dolorosas en extremidades, sobre un dolor continuo profundo. Las crisis dolorosas pueden desencadenarse por temperaturas extremas, ejercicio físico o estrés. Algunos niños pueden verse impedidos de participar en actividades deportivas debido a dichas manifestaciones^(1,2). En adultos interfiere con ocupaciones manuales que implican ejercicio físico, tensión emocional o exposición a cambios agudos de temperatura o humedad⁽³⁾. También presentan una disminución de la sudoración o hipoanhidrosis que genera intolerancia al ejercicio y a las altas temperaturas⁽⁴⁾.

Sistema nervioso central: se plantea que la deficiencia de α -galactosidasa A y el depósito de Gb3 a nivel vascular lleva a una disfunción endotelial de arterias y arteriolas intracraneales. Esto genera una enfermedad vascular de pequeños y grandes vasos. La oclusión por trombosis de grandes vasos intracraneales con predominio de circulación vertebrobasilar o posterior desencadena accidentes cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorios, incluso en individuos jóvenes⁽¹⁵⁾. La edad promedio de estos eventos es de 29 años en hombres y 43 años en mujeres. Puede generar síntomas diversos como hemiparesia, mareo, vértigo, diplopía, nistagmo, disartria, cefalea, dismetría y ataxia⁽¹⁾. Una mayor incidencia de demencia también se ha documentado relacionada con la vasculopatía cerebral. Estudios muestran que un 2-4% de la población general con accidente cerebrovascular de entre 18 y 55 años tienen enfermedad de Fabry. A su vez, se describe una mayor frecuencia de depresión y alteraciones cognitivas⁽⁴⁾.

Cutáneas: angioqueratomas. Son lesiones angioectásicas a nivel de dermis y epidermis. Se presentan como lesiones planas o poco sobrelevadas, maculopapulares de tono rojo-azulado, con vitropresión negativa (no desaparecen con la presión) y distribución corporal preferente a nivel de zona pélvica, caderas y parte superior de muslos (patrón de *traje de baño*). Si bien se manifiestan en etapas tempranas de la enfermedad, aumentan con su evolución⁽¹⁶⁾.

Sistema digestivo: se manifiestan de forma temprana en la infancia como dolores cólicos abdominales posprandiales, náuseas, vómitos y diarrea⁽²⁾.

Sistema auditivo: se demostró una mayor incidencia de hipoacusia progresiva (neurosensorial) y acúfenos (tinnitus) en jóvenes⁽³⁾.

Oculares: en general el compromiso es asintomático, presente en forma temprana y en casi la mitad de los pacientes. Bajo lámpara de hendidura se revela el signo de la córnea verticillata, generado por depósitos en el epitelio corneal de coloración grisácea-verdosa, debajo de las pupilas hacia la periferia como *bigotes de gato* o *a rayas*^(1,17). Puede producir también una forma de cataratas y trastornos vasculares.

Renales: una de las principales manifestaciones es la enfermedad renal por esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial (microalbuminuria, proteinuria en etapas iniciales), lo que determina un compromiso renal progresivo. Esto puede llevar a los hombres a la insuficiencia renal crónica severa y necesidad de hemodiálisis en la cuarta década de la vida⁽¹⁸⁾. En las mujeres pueden darse diversos grados de afectación, pero en general es de menor magnitud. Estudios en occidente estiman que entre 0,2 a 1,2% de los pacientes hombres en hemodiálisis presentan EF⁽¹⁹⁾. El trasplante renal mejora la morbimortalidad de estos pacientes⁽²⁰⁾. Sin embargo, sin un diagnóstico y tratamiento a tiempo, los pacientes desarrollan complicaciones cardiovasculares importantes que son las que afectan más su sobrevida.

Cardiovasculares: la afectación cardíaca es muy frecuente en los pacientes con EF, tanto en la forma clásica como en la variante atípica con manifestación cardíaca. Esta es una de las principales causas de morbilidad y es la principal causa de muerte debido a insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares⁽²¹⁾. El compromiso cardiovascular afecta aproximadamente a un 60% de los pacientes: 69% de los hombres y 65% de las mujeres⁽⁷⁾. La prevalencia de signos y síntomas cardíacos aumenta con la edad⁽⁴⁾.

La alteración cardíaca más frecuente es la hipertrofia concéntrica, sin dilatación del VI, sin obstrucción del tracto de salida del VI y con fracción de eyección conservada⁽²²⁾. El mecanismo etiológico de la hipertrofia ventricular se debería a la acumulación de Gb3 en los lisosomas de los miocitos, con aumento del factor trófico lisoGb3 y de esfingosina-1-fosfato que estimula la hipertrofia y la remodelación intersticial. La miocardiopatía de la EF histológicamente se caracteriza por hipertrofia y vacuolización de los miocitos y remodelación intersticial⁽²³⁾. Esta hipertrofia aumenta con la progresión de la enfermedad. Los niveles plasmáticos

de esfingosina-1-fosfato se relacionan con el grado de HVI. Los músculos papilares son prominentes en la miocardiopatía de la EF⁽²⁴⁾.

En etapas avanzadas se produce fibrosis con reemplazo de miocitos, sobre todo en capas medias de la pared posterolateral basal y luego fibrosis transmural con hipoquinesia y adelgazamiento de la pared posterior del VI⁽²⁵⁾. Las manifestaciones cardíacas más frecuentes incluyen disnea, ángor, palpitaciones y síncope. Clínicamente el síntoma principal es la disnea de esfuerzo por disfunción diastólica leve en etapas iniciales y severa en estadios avanzados⁽²⁶⁾.

El depósito de Gb3 a nivel de las células endoteliales y el aumento de lisoGb3 provoca aumento del músculo liso vascular, con una disminución luminal progresiva, alteración de reactividad vascular y estados protrombóticos. La cardiopatía isquémica se explicaría por vasoespasmo y enfermedad coronaria de pequeño vaso estenótico, un mecanismo diferente a la aterosclerosis⁽¹⁹⁾.

Uno de los signos más precoces de compromiso cardíaco en los niños es el trastorno del control autonómico de la frecuencia cardíaca, manifestado como una disminución de su variabilidad, y bradicardia de reposo⁽²²⁾. Debido a la infiltración del miocardio específico se producen alteraciones en la conducción, que puede progresar en etapas avanzadas a bloqueo auriculoventricular que requiere con frecuencia implante de marcapaso⁽²⁷⁾. Las arritmias supraventriculares (taquicardia supraventricular, fibrilación auricular y aleteo auricular) y ventriculares (taquicardia ventricular) son frecuentes. Las arritmias ventriculares malignas vinculadas a la fibrosis miocárdica progresiva son la causa principal de morbimortalidad y mal pronóstico en los pacientes con EF⁽²⁸⁾.

Métodos diagnósticos

Se basan en determinar la actividad baja o nula de la enzima α -GAL A en el plasma o los leucocitos y en identificar la mutación GLA para el gen que la codifica⁽¹⁾. El test de la gota seca de sangre en papel de filtro que mide la actividad de la α -GAL A es un estudio con mayor especificidad en hombres dado que la actividad enzimática es baja o nula. En las mujeres heterocigotas puede estar disminuida en menor grado o ser incluso normal en plasma y reducida en órganos, por lo que un test enzimático negativo no descarta la enfermedad⁽²⁹⁾.

El examen paraclínico de mayor especificidad para confirmar el diagnóstico de la EF en hombres y en mujeres es el estudio genético. Confirma el diagnóstico, determina la mutación GLA para el gen que codifica la α -GAL A y permite el estudio familiar⁽³⁾.

A continuación, evaluaremos los diferentes estudios a realizar para una valoración lesional completa, fundamentalmente desde el punto de vista cardiovascular:

Electrocardiograma: en etapas tempranas puede detectarse acortamiento del intervalo PR y en ocasiones trazados similares al del síndrome de Wolff-Parkinson-White. Lo más predominante es la presencia de criterios de hipertrofia ventricular, ondas R prominentes y Q anormales. Además, se presentan alteraciones del segmento ST de tipo sobrecarga ventricular e inversión de onda T anterolateral. En etapas avanzadas: bradicardia, bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares⁽²⁸⁾.

Holter: en etapas precoces la EF genera disminución de la variabilidad autonómica de la frecuencia cardíaca. En etapas avanzadas puede presentar bradiarritmias, taquiarritmias supraventriculares y ventriculares malignas⁽²⁸⁾.

Ecocardiograma: la afección miocárdica es un hallazgo predominante en más del 50% de los pacientes con EF, en general bajo la forma de HVI concéntrica⁽³⁰⁾. Algunas investigaciones estiman que entre 0,5%-3% de los pacientes con HVI aislada inexplicada tienen EF^(31,32). Esta aumenta con la progresión de la enfermedad, pudiendo llegar a ser moderada a severa, e incluso en algunos casos simulando una miocardiopatía hipertrófica idiopática. En etapas más avanzadas la hipertrofia puede ser asimétrica, con un septum interventricular muy engrosado y menor hipertrofia o incluso afinamiento de la pared posterolateral.

En algunos casos puede observarse un *aspecto binario* del borde endocárdico, que no está presente en la miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía hipertensiva. El análisis patológico de las áreas *binarias* revela un endocardio y miocardio cargados de glucoesfingolípidos, separados por un *espacio vacío* subendocárdico. La especificidad de este signo ecocardiográfico es de 79%⁽³³⁾.

Además, puede detectarse la presencia de músculos papilares prominentes, hipertróficos. En general no presentan obstrucción del tracto de salida del VI y la función sistólica global se encuentra preservada, solo viéndose afectada en etapas muy avanzadas⁽³⁴⁾. Usando la herramienta de *strain rate* en ocasiones se puede demostrar una función miocárdica regional alterada incluso cuando la función global y sectorial es normal en las imágenes en 2D. Dichas anormalidades afectan principalmente la contracción longitudinal y comienzan en el segmento basal de la pared posterolateral del VI. La afección radial es tardía, en casos avanzados⁽³⁵⁾.

Puede presentar diferentes grados de disfunción diastólica en la mayoría de los casos, de grado moderado a severo (patrón restrictivo)⁽³⁴⁾.

Resonancia magnética cardíaca (RMC): examen de primordial importancia para evaluar la fibrosis miocárdica utilizando las imágenes de

realce tardío con gadolinio, que puede guiarnos hacia el diagnóstico, evaluar el grado y estadio de afección miocárdica de la enfermedad y permitir un seguimiento. En el fenotipo más frecuente de afección cardíaca (HVI concéntrica) la fibrosis miocárdica se localiza de forma más predominante en la región posterior o inferolateral basal a nivel intramural o medial, aunque en etapas avanzadas se torna transmural⁽³³⁾. En los casos menos frecuentes con hipertrofia ventricular asimétrica septal o hipertrofia apical, el depósito de gadolinio se concentra en el septum o el ápex, respectivamente⁽³⁰⁾. La secuencia de mapeo T1 es útil al identificar acortamiento del tiempo T1 nativo (sin necesidad de utilizar gadolinio, que podría ser complejo en los pacientes con afección renal severa⁽¹⁾).

Biomarcadores: los niveles elevados de Gb3 en plasma y/u orina pueden indicar EF en hombres, pero no tienen nivel de confiabilidad suficiente para el diagnóstico definitivo. Los niveles de Gb3 están elevados sobre todo en orina de pacientes hombres con la forma clásica y en la variante atípica con afección predominante renal, pero no se detecta en la atípica con variante cardíaca⁽³⁵⁾. El biomarcador de mayor importancia es el lisoGb3 (producto de degradación del Gb3 acumulado), con elevada concentración plasmática en pacientes con EF clásica. Es útil para predecir la posible gravedad de mutaciones desconocidas en mujeres con formas atípicas de inicio tardío y test enzimáticos de alfa-galactosidasa A cercanas a valor normal⁽³⁶⁾.

Los péptidos natriuréticos (NT-proBNP) y las troponinas ultrasensibles se encuentran frecuentemente elevados en pacientes con mayor HVI, fibrosis y son predictores de peor evolución clínica⁽³⁷⁾.

Si bien el diagnóstico muchas veces se plantea por estudios realizados en otras disciplinas, la evaluación nefrológica en la EF es primordial por su habitual afección. La microalbuminuria o albuminuria de diversa intensidad, incluso con proteinuria de rango nefrótico, puede ser detectada junto con diferentes grados de disminución del aclaramiento de creatinina, y elevación de la azoemia y creatininemia por injuria renal progresiva⁽¹⁹⁾.

En los casos que se realiza biopsia renal, el hallazgo en la microscopia electrónica presenta una imagen característica de la EF, los *cuerpos de cebra*. Estos son inclusiones en capas o multilaminares densas de lisosomas de podocitos y células epiteliales del túbulo contorneado distal⁽³⁸⁾.

La valoración multidisciplinaria en conjunto con neurología, oftalmología y otorrinolaringología es importante, dadas las afectaciones multisistémicas mencionadas previamente. Con base en las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EF se han establecido para su diagnóstico criterios mayores y menores⁽¹⁾ (tabla 1).

Tabla 1. Criterios mayores y menores de EF⁽¹⁾

Criterios mayores

Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica y/o arritmias y/o isquémicas.

Compromiso renal: microalbuminuria y/o proteinuria y/o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 1,5 mg/dl), y/o biopsia renal compatible.

Compromiso neurológico: signos clínicos o de neuroimagen de enfermedad cerebrovascular, y/o dolor neuropático moderado a severo, recurrente y/o refractario a terapia sintomática.

Criterios menores

Pacientes sintomáticos en edad adulta > 18 años.

Dolor neuropático leve a moderado.

Dolor neuropático severo con buena respuesta a tratamiento sintomático.

Hipoandrosia y/o trastornos de la termorregulación.

Hipoacusia y/o vértigo.

Angioqueratomas.

Trastornos gastrointestinales, diarreas y dolores abdominales típicos.

Córnea verticillata.

Retraso en la velocidad de crecimiento pondoestatural.

Doppler transcraneano anormal: disminución en la velocidad de flujo, y/o ausencia de vasorreactividad vascular cerebral.

Resonancia magnética a tomografía computarizada de cráneo alterada.

Ecocardiograma con Doppler tisular alterado.

Electrocardiograma anormal.

Tratamiento

Existe un tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) que permite un abordaje causal de la enfermedad. Es un tratamiento de muy alto costo y no exenta de complicaciones. Se dispone de dos tipos de preparados enzimáticos: agalsidasa alfa y agalsidasa beta⁽³⁾. En Uruguay disponemos de alfa galactosidasa A recombinante que reemplaza la enzima faltante y cataboliza los depósitos de glucosfingolípidos.

La terapéutica sustitutiva enzimática se realiza por infusión intravenosa (dosis de 0,2 mg/kg) cada 2 semanas a lo largo de la vida. Los datos disponibles confirman la seguridad del tratamiento crónico precoz en todos los pacientes, es importante aplicarlo en etapas tempranas para enlentecer o detener la progresión lesional⁽³⁹⁾. El mayor beneficio en la miocardiopatía es iniciarlo antes de que se desarrolle fibrosis miocárdica. En estos pacientes también disminuye la HVI, y la masa ventricular, a la vez que mejora la capacidad de ejercicio libre de síntomas⁽⁴⁰⁾.

Los pacientes con afección cardiovascular se benefician de un tratamiento médico integral adecuado. Esto incluye el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina (si no hay contraindicaciones), por sus efectos positivos en la regresión de la HVI (probados en otras formas de HVI)⁽⁴¹⁾. Estos fármacos tienen a su vez un efecto beneficio-

so a nivel renal, ya que disminuyen la proteinuria y estabilizan la función renal⁽³⁾. La hipotensión arterial es un efecto secundario limitante de esta terapéutica (requiere controles periódicos de presión arterial). El uso de betabloqueantes puede ser necesario para el tratamiento de taquiarritmias y prevención de arritmias ventriculares. Considerando que muchos pacientes con EF desarrollan bradicardia se debe evaluar previamente el electrocardiograma y Holter antes y durante la terapia. Como analizamos antes, los pacientes con bradicardias severas o bloqueo auriculoventricular de alto grado requieren implante de marcapaso definitivo, así como también, si se desarrollan arritmias ventriculares malignas, será necesario un cardiodesfibrilador implantable⁽²⁷⁾. Debe evitarse el uso concomitante de TRE y amiodarona, dado que se han descrito interacciones. La TRE con agalsidasa alfa la financia en Uruguay el Fondo Nacional de Recursos. Debe solicitarse por formularios específicos de tratamiento y consentimiento informado, cumpliendo criterios específicos de diagnóstico y valoración lesional para ser aprobado. Posteriormente debe realizarse un seguimiento periódico con registros de las infusiones, tolerancia, formularios de seguimiento con paraclínica sanguínea y urinaria trimestral y ecocardiograma anual.

Existe actualmente una nueva terapia basada en el uso de chaperonas farmacológicas, con buenos resultados, pero no disponible en nuestro medio. Se basan en el uso de moléculas que ayudan a una proteína o enzima defectuosa a adoptar una conformación adecuada para realizar su función⁽⁴²⁾.

El consejo genético es importante para el paciente y todos los miembros de su familia, dada la implicancia de la transmisión hereditaria.

Marcela Valentini, ORCID: 0000-0002-3880-8668.
Diego Maianti, ORCID: 0000-0003-1433-2850.
Dra. Lucía Florio, ORCID: 0000_0002-9608-2666.

Editor responsable: Dr. Carlos Guamán.

Bibliografía

1. Toldo CM, Marconetto FH, Camacho L. Enfermedad de Anderson Fabry perspectiva desde el cardiólogo. No se diagnostica lo que no se piensa, y no se piensa lo que no se conoce. *Insuf card.* 2017 Abr-Jun [consulta: 6 May 2022];12(2):[aprox.10p.]. Disponible en: <http://www.insuficienciacardiaca.org>
2. Varas M C, Gómez G, Morales TM, Molt CF, Cabello AJF, Alcántara PA, et al. Guía clínica: consenso para Chile en enfermedad de Fabry. *Rev. Chil. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2012 Set [consulta: 8 Feb 2023]; 50(3):191-201. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272012000300009&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272012000300009>.

3. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2013 Oct. [consulta 8 Feb 2023]; 73(5):482-94. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000600020&lng=es.
4. Sandubete E, Pérez de la Blanca B, Alonso-Ortiz del Río C, Snamataría Olmo R, López Mendoza M, Barcos Martínez M, et al. Guía de práctica clínica multidisciplinar española sobre la enfermedad de Anderson-Fabry en adultos. I: Método y recomendaciones. *Rev Clin Esp*. 2019; 219(4): 200-7. doi.org/10.1016/j.rce.2018.09.017
5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia De Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2004 Mar 1 [consulta: 14 May 2022];34(3):236-42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x> doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x
6. Duro G, Musumeci MB, Colomba P, Zizzo C, Albeggianni G, Mastromarino V, et al. Novel α -galactosidase A mutation in patients with severe cardiac manifestations of Fabry disease. *Gene*. 2014;535(2):365-9. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.058
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54. doi: 10.1001/jama.281.3.249
8. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9647):1427-35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.
9. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003 ;138(4):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014
10. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High Incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31. doi: 10.1086/504601
11. Politei JM, Cabello JF, Villalobos J, Valadez G, Loaeza A, Linares A, et al. Enfermedad de Fabry: nuevos conceptos en su historia natural, evolución y tratamiento, en relación a los hallazgos del Registro Fabry. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* [Internet]. 2009 [consulta: 14 May 2022];29(4): [aprox.7p.]. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/342>
12. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 1995;333(5):283-93. doi: 10.1056/NEJM199508033330504
13. Kubo T, Ochi Y, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in Japanese male patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2017; 69(1):302-7. doi: 10.1016/j.jcc.2016.05.014
14. Politei JM, Durand C, Schenone AB. Small fiber neuropathy in Fabry disease: a review of pathophysiology and treatment. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2019;4. doi: 10.1177/2326409816661351
15. Brooks JBB, Fragoso YD. Neurological manifestations in Fabry disease. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3(10):228-31. doi:10.20517/2347-8659.2016.36
16. Guinovart RM, Bielsa I, Pintos-Morell G, Ferrández C. Fabry disease and the clinical spectrum of angiokeratomas. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(3):261-3. doi: 10.1016/j.adengl.2013.02.002
17. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry outcome survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(2):210. doi: 10.1136/bjo.2006.100602
18. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2002;81(2):122-38. doi:10.1097/00005792-200203000-00003
19. Herrero Calvo JH. Nefropatía de la enfermedad de Fabry. 2011;2(1): 1-119. doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10911
20. Inderbitzin D, Avital I, Largiadèr F, Vogt B, Candinas D. Kidney transplantation improves survival and is indicated in Fabry's disease. *Transplant Proc*. 2005;37(10):4211-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.11.021
21. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1228-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehm153
22. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2008;97(4):463-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00700.x
23. Brakch N, Dormond O, Bekri S, Golshayan D, Correvon M, Mazzolai L, et al. Evidence for a role of sphingosine-1 phosphate in cardiovascular remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2010;31(1):67-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehp387
24. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2009 ;35(5):730-5. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.10.010
25. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an elec-

- trocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol*. 2008;51(1):50-9. doi: 10.1016/j.jcc.2007.12.001
26. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart [Internet]*. 2007;93(4):528-35. doi: 10.1136/hrt.2005.063818
27. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):842-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.033
28. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J*. 1977;93(6):699-705. doi: 10.1016/s0002-8703(77)80064-1.
29. Barbey F, Hayoz D, Widmer U, Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2004;2(4):277-86. doi: 10.2174/1568016043356192
30. Jain R, Kalvin L, Johnson B, Muthukumar L, Khandheria BK, Tajik AJ. Many faces of Fabry's cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):644-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.018
31. Seo J, Kim M, Hong GR, Kim DS, Son JW, Cho IJ, et al. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a practical approach to diagnosis. *J Hum Genet*. 2016;61(9):775-80. doi: 10.1038/jhg.2016.52
32. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart*. 2011;97(23):1957-60. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300364
33. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr [Internet]*. 2011 Jan [consulta: 20 Jul 2022];22(1):[aprox.7p.]. Disponible en: /pmc/articles/PMC3734744/ PMID: 21298206
34. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):195-204. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.003
35. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Störk S, Waller C, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J*. 2007;28(24):3020-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm454
36. Manwaring V, Heywood WE, Clayton R, Lachmann RH, Keutzer J, Hindmarsh P, et al. The identification of new biomarkers for identifying and monitoring kidney disease and their translation into a rapid mass spectrometry-based test: evidence of presymptomatic kidney disease in pediatric Fabry and type-I diabetic patients. *J Proteome Res*. 2013;12(5):2013-21. doi: 10.1021/pr301200e
37. Niemann M, Rolfs A, Störk S, Bijnens B, Breunig F, Beer M, et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes. Lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet [Internet]*. 2014;7(1):8-16. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000249
38. Torralba-Cabeza MÁ, Olivera S, Hughes DA, Pastores GM, Mateo RN, Pérez-Calvo JI. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3):301-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.06.021
39. Mena Rodríguez AL, Soto Abraham MV, Valdespino Vázquez MY, de León Garza B. Histopathological findings in renal biopsies in Anderson-Fabry disease. Case series. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2018;81(4):243-7. doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.08.010.
40. Eng CM, Guffon M, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase a replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9-16. doi: 10.1056/NEJM200107053450102
41. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy. Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529
42. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):195-204. doi:10.1016/j.beem.2014.10.003
43. Suzuki Y. Chaperone therapy update: Fabry disease, GM1-gangliosidosis and Gaucher disease. *Brain Dev*. 2013;35(6):515-23. doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.002

Contribución de los autores

Marcela Valentini: idea original, búsqueda bibliográfica, redacción y corrección final del manuscrito.

Diego Maianti: búsqueda bibliográfica, redacción y corrección final del manuscrito.

Lucía Florio: búsqueda bibliográfica, redacción y corrección final del manuscrito.