

ENFERMEDAD DE FABRY

Dra. Roser Torra Fundació Puigvert

INTRODUCCION

En 1898, dos dermatólogos, Johann Fabry y William Anderson describieron independientemente la llamada enfermedad de Fabry. Cuarenta años más tarde, se descubrió que la enfermedad era producida por el depósito de una **s u s t a n c i a g r a s a** (globotriaosilceramida) en las paredes vasculares por todo el organismo. En 1960, el defecto primario fue identificado como el déficit hereditario de la enzima galactosidasa A, la cual es responsable de la degradación de la globotriaosilceramida. El gen causante de esta enfermedad fue identificado y caracterizado en 1986. Estos avances han permitido optimizar en gran medida el diagnóstico de pacientes y portadoras así como desarrollar una terapia enzimática substitutiva. La prevalencia estimada de la enfermedad es de 1 caso por cada 117.000 habitantes.

¿CUÁL ES LA NATURALEZA DEL DEFECTO METABÓLICO EN LA ENFERMEDAD DE FABRY?

La globotriaosilceramida se encuentra en la mayoría de células del organismo y está compuesto por 3 azúcares y una sustancia grasa llamada ceramida. Normalmente la globotriaosilceramida es metabolizada a lactosilceramida mediante la acción de la enzima galactosidasa A. En los pacientes con enfermedad de Fabry esta enzima está ausente o no funciona correctamente, por lo tanto la globotriaosilceramida no se degrada y se acumula en los tejidos. Por

este motivo la enfermedad de Fabry pertenece a las llamadas enfermedades por depósito lisosomal. Este depósito ocurre preferentemente en los vasos sanguíneos de la piel, riñones, corazón y sistema nervioso.

¿CÓMO SE HEREDA LA ENFERMEDAD DE FABRY?

El patrón de herencia de la enfermedad de Fabry es recesivo ligado al sexo. El gen causante de la enfermedad se encuentra en el cromosoma X. Las mujeres tienen dos cromosomas X y por lo tanto una mujer portadora tendrá un gen defectuoso y otro sano que la protegerá contra las manifestaciones mayores de la enfermedad. De todas formas existen excepciones y hay mujeres que presentan una forma florida de la enfermedad. Esto es debido a que en toda célula del organismo de la mujer uno de los dos cromosomas X permanece inactivo y aunque esto debería ser aleatorio a veces existe una inactivación preferente del cromosoma sano permitiendo que el gen defectuoso produzca más clínica de la esperada. Los varones con la Enfermedad de Fabry solo tienen un cromosoma X en el cual se halla el gen defectuoso con lo cual presentan una forma florida de la enfermedad.

Toda mujer portadora tiene el 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a su hijo quien padecerá la enfermedad en su forma completa. Tiene también el 50% de probabilidades de que sus hijas sean portadoras al igual que ella.

Si un varón afecto de enfermedad de Fabry y una mujer no portadora tiene hijos, todas las hijas serán portadoras pero ninguno de los hijos varones padecerá la enfermedad.

¿QUÉ SÍNTOMAS PRESENTAN LOS VARONES AFECTOS DE ENFERMEDAD DE FABRY?

Los síntomas se inician típicamente en la infancia en forma de acroparestesias (dolores en manos y pies). Los episodios de dolor pueden ser desencadenados por el ejercicio, fiebre, fatiga, estrés o cambios de condiciones atmosféricas. Además los pacientes presentan desde jóvenes unas lesiones papulares purpúricas diseminadas especialmente localizadas en tronco, así como una sudoración disminuida. Presentan también una lesión corneal típica. La enfermedad progresa lentamente y los síntomas renales, cardíacos y neurológicos suelen aparecer entre los 35 y 40 años. En realidad muchos pacientes no son diagnosticados hasta que aparece sintomatología renal o cardíaca. Incluso puede ocurrir que la ausencia de angioqueratomas no oriente la enfermedad y los pacientes entren en insuficiencia renal terminal sin haber sido diagnosticados de enfermedad de Fabry.

LESIONES CUTANEAS

Los angioqueratomas suelen ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad. Son manchas sobre elevadas que van desde un

tono rojizo hasta azulado, suelen estar agrupadas, y se localizan preferentemente en abdomen y muslos teniendo una notable tendencia a la simetría. Frecuentemente existe una notable afectación genital. Existen casos sin afectación cutánea de la enfermedad.

AFECTACION OCULAR

La lesión más típica y que no comporta déficit de visión es la córnea verticilata.

CARDIOPATIA

El depósito de globotriaosilceramida en las células miocárdicas ocasiona invariablemente una afectación cardíaca variable en estos pacientes. Esta afectación cardíaca puede ser en forma de hipertrofia ventricular izquierda, defectos de conducción o afectación valvular. Las manifestaciones terminales de la enfermedad cardíaca consisten en cardiopatía isquémica severa e insuficiencia cardíaca.

Existe una forma muy poco frecuente de la enfermedad en la que la única sintomatología es cardíaca.

AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

Las manifestaciones cerebrovasculares de la enfermedad son consecuencia de la afectación de la microvasculatura cerebral. Clínicamente se traducen en accidentes vasculares cerebrales, ataques isquémicos transitorios, isquemia de la arteria basilar, convulsiones, afasia, hemiparesia,

hemianestesia, alteraciones laberínticas e incluso pueden presentar hemorragias cerebrales francas.

AFECTACION RENAL

El depósito de globotriaosilceramida se inicia en el glomérulo (unidad funcional del riñón) y se asocia a una leve proteinuria y ocasionalmente con microhematuria. A medida que progresa la afectación renal aparece una insuficiencia renal progresiva que suele alcanzar la insuficiencia renal terminal entre los 30 y los 50 años aunque no es excepcional que ocurra antes.

Según los registros de la EDTA cada año inician tratamiento renal substitutivo en Europa, entre 4 y 13 pacientes afectos por la enfermedad de Fabry.

El trasplante renal no mejora los niveles de a galactosidasa A pero suele mejorar las crisis de dolor en la mayoría de pacientes. La supervivencia del injerto no muestra diferencias significativas al compararla con pacientes con otras enfermedades renales pero la supervivencia del paciente es ligeramente menor debido a los otros síntomas que presentan. La enfermedad no recidiva en el riñón transplantado.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la enfermedad se realiza inicialmente en base a la sospecha clínica, al descubrir angioqueratomas y la típica lesión corneal en pacientes con las características crisis de dolor o con proteinuria o cardiopatía o afectación neurológica asociada. La confirmación diagnóstica vendrá

dada por la determinación de los niveles de a galactosidasa A en plasma o en leucocitos. Los niveles muy bajos o indetectables de a galactosidasa A serán diagnósticos de enfermedad de Fabry. En el caso de querer determinar si una mujer es portadora, puede no ser suficiente con conocer los niveles de a galactosidasa A, pues debido al fenómeno de inactivación aleatoria del cromosoma X, estos niveles pueden oscilar desde casi indetectables hasta normales. En estos casos es útil el diagnóstico molecular de la enfermedad mediante la detección de mutaciones.

TRATAMIENTO

Hasta hace poco el tratamiento de la enfermedad era solamente sintomático tratando las complicaciones producidas en los distintos órganos. Desde hace unos años existe la posibilidad de tratar a estos pacientes mediante la reposición de a galactosidasa endovenosa (FABRAZYMTM o REPLAGALTM). Este tratamiento ha demostrado mejorar notablemente la sintomatología asociada a la enfermedad y frenar la afectación sistémica secundaria al depósito de globotriaosilceramida. De esta manera se espera que los pacientes tratados, en fases precoces, no lleguen a requerir tratamiento renal substitutivo. Pero no sólo los pacientes que aun no requieren tratamiento renal substitutivo se benefician de este tratamiento sino que también los pacientes en diálisis o transplantados evitan el deterioro cardiovascular y neurológico gracias a este tratamiento.