

Reporte de caso. Enfermedad de Fabry en un adulto con enfermedad renal crónica y síntomas sistémicos característicos

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 62 años, con antecedentes familiares de cardiopatía y enfermedad renal, y antecedentes personales de enfermedad renal crónica severa, por la que recibió trasplante renal. Es enviado a consulta cardiológica por dolores torácicos atípicos y episodios de hipotensión sintomática, se constata en el ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y deformación miocárdica longitudinal del ventrículo izquierdo patológica. La resonancia magnética cardíaca encuentra un patrón de realce tardío sugestivo de enfermedad de Fabry, diagnóstico que se confirma con dosificación enzimática y estudio genético. Recibe tratamiento específico con una buena respuesta inicial. Esta es una enfermedad sistémica metabólica congénita en la que el diagnóstico y el tratamiento específico se realiza en la edad adulta.

Palabras clave: ENFERMEDAD DE FABRY
ENZIMA ALFAGALACTOSIDASA A
ENFERMEDAD LISOSOMAL

A case report. Fabry disease in an adult with chronic kidney disease and characteristic systemic symptoms

Summary

It is presented a 62-year-old male patient with a family history of heart and kidney disease, and a personal history of chronic kidney disease, for which he received a kidney transplant. He was sent to the cardiology department due to atypical chest pain and episodes of symptomatic hypotension. The echocardiogram revealed: concentric left ventricular hypertrophy and pathological longitudinal myocardial deformation of the left ventricle. Cardiac magnetic resonance finds a pattern of late enhancement suggestive of Fabry disease, a diagnosis that is confirmed with enzyme dosage and genetic study. He receives specific treatment with a good initial response. This is a congenital metabolic systemic disease in which the diagnosis and specific treatment is carried out in adulthood.

Key words: FABRY DISEASE
ALPHAGALACTOSIDASE A ENZYME
LYSOSOMAL DISEASE

Relato de um caso. Doença de Fabry em um adulto com doença renal crônica e sintomas sistémicos característicos

Resumo

Se apresenta o caso de um paciente do sexo masculino, 62 anos, com histórico familiar de cardiopatia e doença renal e histórico pessoal de doença renal crônica grave, para o qual recebeu transplante de rim. Foi encaminhado ao serviço de cardiologia por dor torácica atípica e episódios de hipotensão sintomática. O ecocardiograma revelou: hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e deformação miocárdica longitudinal patológica do ventrículo esquerdo. A ressonância magnética cardíaca encontra um padrão de realce tardio sugestivo de doença de Fabry, diagnóstico confirmado com dosagem enzimática e estudo genético. Recebe tratamento específico com boa resposta inicial. Trata-se de uma doença sistêmica metabólica congênita em que o diagnóstico e o tratamento específico são realizados na idade adulta.

Palavras-chave: DOENÇA DE FABRY
ENZIMA ALFAGALACTOSIDASE A
DOENÇA LISOSSOMAL

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 29 de julio de 2021; aceptado: 13 de agosto de 2022.

Sr. editor:

Introducción

La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria vinculada al cromosoma X, que genera una deficiencia total o parcial de la enzima alfa-galactosidasa A lisosomal, produce el depósito lisosomal de glucoesfingolípidos a nivel de múltiples tejidos (renal, cardíaco, sistema nervioso y piel)⁽¹⁾. Es un verdadero reto diagnóstico por su baja prevalencia y variada presentación clínica. El cardiólogo en estudio de una hipertrofia ventricular izquierda (HVI) sin clara etiología debe considerarla como diagnóstico diferencial de miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía hipertensiva u otras miocardiopatías por depósitos.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 62 años, trabajador rural. Presenta antecedentes familiares de hermano con enfermedad renal crónica (ERC) y muerte súbita a los 54 años, y madre con cardiopatía no especificada fallecida a los 60 años. Refiere antecedentes personales ERC diagnosticada hace 9 años. La ecografía renal informa riñones atróficos, no se realizó biopsia diagnóstica. Ingresó a plan de hemodiálisis en junio de 2012 y recibe trasplante renal en octubre de 2012. Desde entonces, se encuentra en tratamiento inmunosupresor y controles periódicos. Se destaca ausencia de hipertensión arterial y de otros factores de riesgo cardiovascular conocidos. En su electrocardiograma presenta criterios de HVI por voltaje y trastornos de sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo. El ecocardiograma transtorácico realizado en 2012 informa HVI concéntrica severa con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal y disfunción diastólica con llenado restrictivo, E/e' 18. Episodios de dolor torácico atípicos en 2015 motivan centellograma con dipiridamol; este informa HVI severa, lo cual es negativo para isquemia. Reitera dolor torácico sin cambios electrocardiográficos, con troponinas positivas. Se realiza cineangiografiografía; esta informa ausencia de lesiones coronarias significativas.

Tres años después es enviado desde nefrología a consulta con cardiología por episodios de hipotensión arterial y edemas de miembros inferiores simétricos bilaterales en tratamiento con hidroclorotiazida, sin respuesta a dicho tratamiento. El electrocardiograma muestra ritmo sinusal con intervalo PR de 120 ms, QRS y repolarización sin cambios (figura 1 A).

Del resto de la paraclínica destacamos: radiografía sin edema pulmonar, con leve aumento del índice cardiotorácico. El nuevo ecocardiograma transtorácico informa: severa HVI concéntrica, hiperecogenicidad del septum interventricular, FEVI normal, patrón de llenado del VI rígido, aurícula izquierda moderadamente dilatada (figura 1 B), *strain* longitudinal del VI globalmente disminuido a franco predominio de los segmentos basales y medios, sobre todo lateral basal (figura 1 C).

Con la sospecha clínica de miocardiopatía hipertrófica o infiltrativa se solicita resonancia magnética cardíaca que evidencia HVI, FEVI normal y realce tardío positivo intramiocárdico (no isquémico) en los segmentos laterales medio ventricular basal y medio. Se plantea la ausencia de características típicas de miocardiopatía hipertrófica, lo que puede corresponder a patrón de realce evidenciado en enfermedad de Fabry (figura 1 D).

Repasando los criterios mayores de enfermedad de Fabry el paciente presentaba HVI concéntrica y ERC que requirió trasplante renal. Al volver a interrogar al paciente, se comprueba historia de acroparestesias y presencia de angioqueratomas en región inguinal. Como criterios menores de la anamnesis y del examen físico, presentaba antecedentes familiares de enfermedad cardíaca y renal. Relata también hipohidrosis, cólicos abdominales, diarreas posprandiales. Los edemas de miembros inferiores son, en realidad, linfoedemas, característicos en esta enfermedad.

Se realiza solicitud de actividad de enzimas lisosomales por técnica de gota de sangre seca en papel de filtro (figura 1 E). Esto demostró actividad de GLA deficiente (0,59 $\mu\text{mol/l/h}$, con valores de referencia 2,1-10,5 $\mu\text{mol/l/h}$). Como las determinaciones de actividad enzimática son test de screening, ante un resultado patológico se realiza estudio genético (análisis de ADN de leucocitos de sangre periférica). Este estudio informó delección de 3 pares de bases en exón 7 del gen GLA. Esta mutación ya ha sido descrita en pacientes con enfermedad de Fabry y se considera patogénica⁽²⁾. Confirmado el diagnóstico de enfermedad de Fabry en su forma clásica, se asesora al paciente sobre las características de la enfermedad, su tratamiento y se realiza consejo genético para seguimiento de familiares (5 hijas portadoras heterocigóticas actualmente asintomáticas).

Se completa valoración con Holter que evidencia ritmo sinusal durante todo el estudio, frecuencia promedio de 70 cpm, PR corto de 111 ms (elemento frecuente de la enfermedad), extrasístoles supraventriculares frecuentes. No presenta

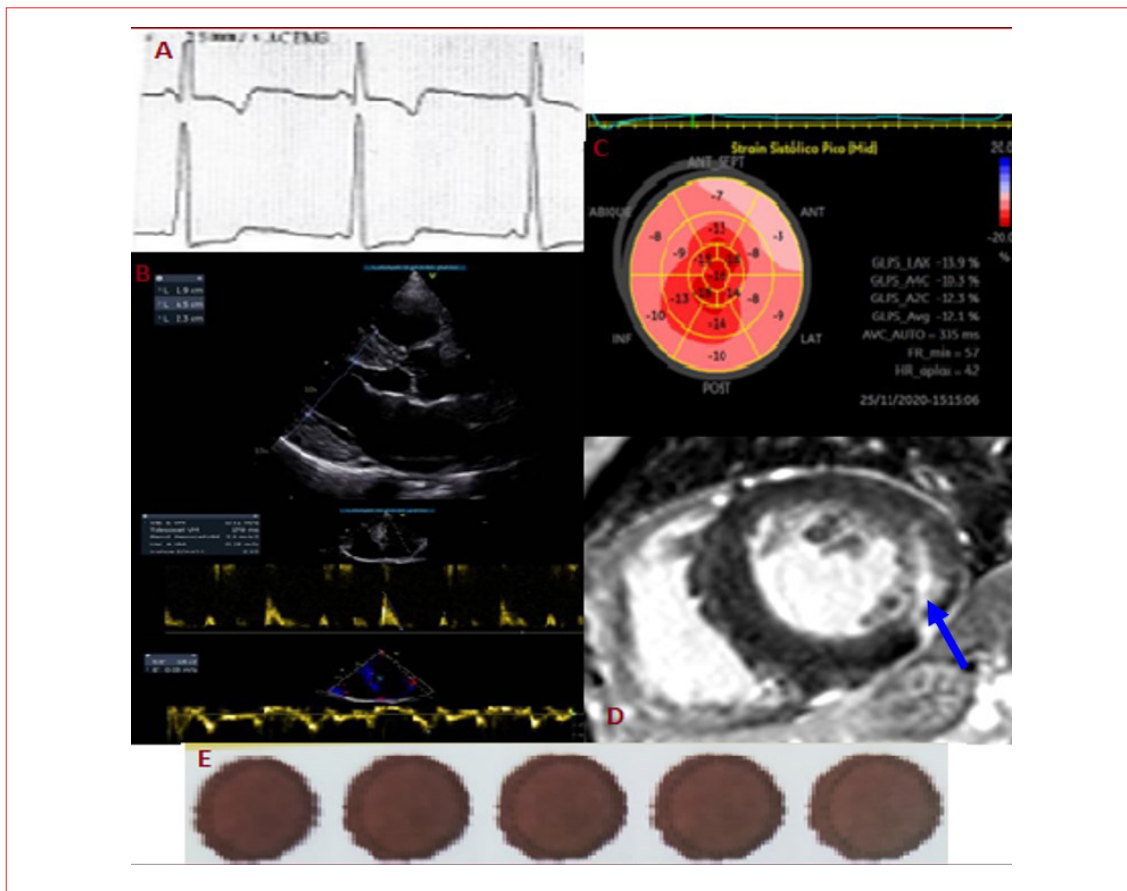


Figura 1. Estudios realizados. **A)** Parte de trazado electrocardiográfico (DI), ritmo sinusal con intervalo PR corto de 120 ms, característico de la enfermedad de Fabry⁽⁴⁾, HVI con alteración de la repolarización secundaria a sobrecarga sistólica. **B)** ETT demostró una miocardiopatía hipertrófica simétrica no obstructiva en reposo ni dinámica; espesor máximo de la pared septal de 23 mm. Esto es habitual en la enfermedad de Fabry, por lo que puede ser un punto diferencial con la MCH, aunque también existen variantes asimétricas y apicales en casos minoritarios⁽⁶⁾. Disfunción diastólica severa con patrón de llenado restrictivo (E/e' 16) característico de las miocardiopatías restrictivas. **C)** Strain longitudinal global disminuido de -13,9%, afecta segmentos basales a predominio anterior en este caso. La fracción de eyección del VI se encuentra conservada hasta etapas tardías en el Fabry, el deterioro en la deformación longitudinal es más precoz⁽¹⁾. **D)** La resonancia magnética cardíaca demostró realce tardío de gadolinio intramural en la pared lateral basal (flecha azul). Esto concuerda con el fenotipo más frecuente en el Fabry que implica HVI concéntrica y fibrosis miocárdica localizada de forma más predominante en la región inferior o inferolateral basal a nivel intramural⁽⁶⁾. **E)** Técnica de gota de sangre seca en papel de filtro (toma correcta de muestra) para medición de actividad alfa galactosidasa A. Actualmente contamos con test de gota seca de sangre periférica que permite estudio enzimático y genético⁽¹⁾.

arritmias. La valoración por oftalmólogo evidencia vasos irregulares con ectasias en conjuntiva, cataratas discretas, fondo de ojo con vasos tortuosos, córnea verticillata en estudio de lámpara de hendidura (criterio menor enfermedad de Fabry)⁽¹⁾. Se realiza audiograma, en el que se presenta disminución de audición-presbiacusia (criterio menor de Fabry⁽¹⁾). Se solicita TAC de cráneo que informa calcificaciones en núcleos lenticulares, tálamo y cerebelo, habituales en la enfermedad de Fabry⁽²⁾. Además, lesión hipodensa parasagital y frontal izquierda (criterio menor de alteraciones vasculares en TAC).

La RNM presenta calcificaciones en núcleos

dentados del cerebelo y en núcleos grises de la base (habituales en esta enfermedad). En la tabla 1 se repasan los criterios mayores y menores presentes en el paciente.

Respecto al tratamiento de reemplazo enzimático, disponemos de tratamiento con alfa galactosidasa A recombinante, un tratamiento muy efectivo de alto costo. Para que el Fondo Nacional de Recursos otorgue cobertura es necesario cumplir con criterios de inclusión y exclusión específicos⁽³⁾. El paciente realiza infusiones intravenosas cada 2 semanas con alfa galactosidasa A (tratamiento crónico con dosis de 0,2 mg/kg en adultos). No presentó efectos secundarios relevantes, salvo hipo-

Tabla 1. Criterios mayores y menores de enfermedad de Fabry⁽¹⁾. Los presentes en el paciente marcados en negrita.

<i>Criterios mayores</i>
<ul style="list-style-type: none">• Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica y/o arrítmicas y/o isquémicas.• Compromiso renal: microalbuminuria y/o proteinuria y/o enfermedad 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.
<i>Criterios menores</i>
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes sintomáticos en edad adulta > 18 años• Dolor neuropático leve a moderado.• Dolor neuropático severo con buena respuesta a tratamiento sintomático.• Hipoanidrosis 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 ponderal.• Doppler transcraneano anormal: disminución en la velocidad de flujo, y/o ausencia de vasoreactividad vascular cerebral.• Resonancia magnética o TAC de cerebro alterada.• Ecocardiograma con Doppler tisular alterado.• Electrocardiograma anormal.

tensión transitoria que respondió a aporte de volumen intravenoso y enlentecimiento de infusión. Posteriormente, tuvo buena evolución clínica, se constató disminución de acroparestesias y desaparición de linfoedemas.

Conclusiones

La enfermedad de Fabry es una enfermedad mayormente subdiagnosticada. Esto es debido, principalmente, a su presentación clínica heterogénea, su baja incidencia y un diagnóstico que requiere conocimiento clínico de la enfermedad junto a técnicas de imagen y bioquímicas, las cuales pueden ser limitadas o de difícil acceso en pacientes del interior de nuestro país.

Un diagnóstico temprano es clave y resulta en un tratamiento eficaz para evitar el avance de la enfermedad a etapas tardías, las cuales implican nefastas complicaciones multisistémicas; además, permite identificar a otros miembros de la familia afectados y consejo genético. Un cardiólogo que estudia un paciente con HVI debe tener presente esta entidad, es un diagnóstico diferencial de miocardiopatías hipertróficas, cardiopatía hipertensiva u otras miocardiopatías por depósitos.

Dres. Marcela Valentini, Diego Maianti, Lucía Florio
Centro Cardiológico, Sanatorio Americano.

Dra. Marcela Valentini, ORCID: 0000-0002-3880-8668. Idea original, búsqueda bibliográfica, redacción y corrección final del manuscrito.

Dr. Diego Maianti, ORCID: 0000-0003-1433-2850. Búsqueda bibliográfica, redacción y corrección final del manuscrito.

Dra. Lucía Florio, ORCID: 0000_0002-9608-2666. Búsqueda bibliográfica, redacción y corrección final del manuscrito.

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. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina (B. Aires).* 2013 Oct [consulta: 2022 Nov 02];73(5):[aprox.12p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000600020&lng=es.
3. Eng CM, Guffon N, 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.
4. 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.
5. 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.
6. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016 Mar [consulta: 14 May 2022];18(1):[aprox.10p.]. Disponible en: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-016-0233-6>