

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry, también conocida como angioqueratoma corporis diffusum o deficiencia de alfa-galactosidasa-A, es un trastorno genético ligado al cromosoma X poco común con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 en 40,000 nacidos vivos. La enfermedad de Fabry es causada por mutaciones en el gen GLA, lo que lleva a una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A. Esta enzima juega un papel crucial en el metabolismo de lípidos, específicamente en la descomposición de globotriaosylceramida (GL-3), un glucoesfingolípido. Cuando esta enzima es deficiente o ineficaz, GL-3 se acumula en varios tejidos, llevando a daño progresivo en múltiples órganos, incluyendo la piel, riñones, corazón y sistema nervioso central.

Fisiopatología

La deficiencia de alfa-galactosidasa A, lleva a la acumulación de globotriaosylceramida en las células, particularmente en células endoteliales, fibroblastos y podocitos renales. Esta acumulación lipídica contribuye a la disfunción vascular y daño tisular en múltiples sistemas orgánicos. La condición afecta predominantemente a los varones debido a su patrón de herencia ligada al cromosoma X, aunque las mujeres también pueden manifestar síntomas, a menudo más leves. La progresión y severidad de la enfermedad están influenciadas por el grado de inactivación del cromosoma X en las mujeres y la mutación específica en los varones.

Manifestaciones Clínicas

Las características clínicas de la enfermedad de Fabry son amplias e incluyen compromiso cutáneo, neurológico, renal, cardíaco y oftalmológico:

- **Piel:** Uno de los síntomas distintivos de la enfermedad de Fabry es el desarrollo de angioqueratomas lesiones pequeñas, rojas, puntiformes, telangiectásicas que típicamente aparecen en el abdomen inferior, ingle, glúteos y muslos superiores. Estas lesiones también pueden ocurrir en la conjuntiva de los ojos y la mucosa oral. Aproximadamente dos tercios de los pacientes masculinos y un tercio de las pacientes femeninas desarrollan angioqueratomas, que pueden volverse más prominentes con la edad. Además, la hipohidrosis (capacidad reducida para sudar) y, en casos más severos, anhidrosis (incapacidad completa para sudar), son comunes, llevando a intolerancia al calor y malestar.
- **Dolor:** El síntoma más debilitante de la enfermedad de Fabry es el dolor neuropático, especialmente en las manos y pies. Este dolor ardiente y episódico a menudo se desencadena por estrés o cambios de temperatura y puede ser debilitante para los pacientes. El dolor abdominal, que puede imitar otras condiciones como apendicitis o cálculos renales, también es común. El dolor tiende a empeorar con la edad, y algunos pacientes pueden experimentar dolor crónico a pesar de fluctuaciones episódicas.
- **Compromiso Renal:** La acumulación lipídica en los riñones puede llevar a proteínas en la orina y disfunción renal progresiva. La azotemia (acumulación de productos de desecho) y la insuficiencia renal son complicaciones comunes, que típicamente ocurren en la cuarta década de la vida a menos que el paciente reciba hemodiálisis o se someta a un trasplante de riñón. El patrón característico de

"Cruz de Malta" de glóbulos lipídicos puede identificarse en muestras de orina bajo microscopía de luz polarizada, ayudando en el diagnóstico de la enfermedad de Fabry.

- **Compromiso Cardíaco:** La enfermedad de Fabry a menudo lleva a problemas cardiovasculares, incluyendo hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio ("ataque cardíaco") e insuficiencia cardíaca. La acumulación de GL-3 en células de músculo liso vascular y células endoteliales de las arterias coronarias puede llevar a oclusión de la arteria coronaria y el desarrollo subsecuente de arritmias.
- **Compromiso Cerebrovascular:** los accidentes cerebrovasculares son comunes debido a la deposición lipídica en la vasculatura del cerebro. Los individuos afectados también pueden desarrollar convulsiones, hemorragias cerebrales y cambios neurológicos como cambios de personalidad o comportamiento psicótico.
- **Hallazgos Oftalmológicos:** Los pacientes con enfermedad de Fabry a menudo desarrollan opacidades corneales y depósitos en espiral en el epitelio corneal. Aproximadamente la mitad de los individuos también pueden desarrollar cataratas en forma de rayos, aunque estas típicamente no afectan la visión.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Fabry se basa en una combinación de signos clínicos, historia familiar y pruebas bioquímicas. El estándar de oro para el diagnóstico es medir la actividad de alfa-galactosidasa A en leucocitos sanguíneos o fibroblastos. Las pruebas genéticas para identificar mutaciones en el gen GLA confirman el diagnóstico, particularmente en mujeres que pueden tener actividad enzimática normal debido a la inactivación del cromosoma X. El diagnóstico temprano es crítico para prevenir o mitigar el daño orgánico, particularmente a los riñones y corazón.

Manejo

El tratamiento de la enfermedad de Fabry ha evolucionado con el advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático (TRE), que tiene como objetivo restaurar la actividad enzimática deficiente. Los agentes primarios utilizados son agalsidasa beta y agalsidasa alfa, que proporcionan enzimas exógenas para ayudar a degradar globotriaosylceramida y reducir su acumulación. La TRE ha demostrado estabilizar la función renal, aliviar el dolor neuropático y mejorar los síntomas gastrointestinales. Sin embargo, no parece revertir el daño al corazón y las arterias coronarias, destacando la necesidad de avances terapéuticos adicionales.

Además de la TRE, el manejo del dolor en la enfermedad de Fabry puede ser desafiante. La carbamazepina y la difenilhidantoína, anticonvulsivos, han sido reportados para proporcionar cierto alivio para el dolor neuropático. Sin embargo, los analgésicos convencionales como los opioides o los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos a menudo proporcionan beneficio limitado.

Dado el patrón de herencia ligada al cromosoma X, una cita con un genetista es esencial para las familias afectadas por la enfermedad de Fabry. Los miembros de la familia deben ser informados sobre el patrón de herencia, con el 50% de la descendencia masculina heredando la enfermedad de sus madres portadoras, y el 50% de la descendencia femenina convirtiéndose en portadoras. Los pacientes masculinos pasarán el cromosoma X a todas sus hijas, convirtiéndolas en portadoras, pero sus hijos no heredarán la condición.

Conclusión

La enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento lisosomal raro y progresivo que afecta múltiples sistemas orgánicos, incluyendo la piel, riñones, corazón y SNC. El diagnóstico temprano y el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático pueden ayudar a manejar los síntomas y retardar la progresión de la enfermedad, aunque las complicaciones cardíacas y vasculares siguen siendo desafiantes de tratar. Los avances en la comprensión de la base genética y fisiopatología de la enfermedad continúan impulsando mejoras tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

Referencias

- ❖ Goker-Alpan, O., Schiffmann, R., & Desnick, R. J. (2020). Fabry disease: Clinical features and management strategies. *Nature Reviews Neurology*, 16(9), 497-507. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0380-9>
- ❖ Henderson, L. A., Goulart, B., & Pereira, F. (2021). Advances in the management of Fabry disease. *Current Treatment Options in Neurology*, 23(7), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s11940-021-0705-0>
- ❖ Montalto, A. S., Park, B., & Day, R. (2020). Fabry disease: Pathophysiology and therapeutic strategies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1154. <https://doi.org/10.3390/jcm9041154>