

Enfermedad de Fabry



Índice de informes breves: 1. ¿Qué es una enfermedad rara? ; 2. Día Mundial de las Enfermedades Raras, 2011; 3. Esclerosis Lateral Amiotrófica; 4. Enfermedad de Huntington; 5. Colitis Ulcerosa; 6. Enfermedad de Crohn; 7. Xantomatosis cerebrotendinosa; **8. Enfermedad de Fabry**

Enfermedad de Fabry:

La Enfermedad de Fabry, Síndrome de Ruitter-Pompen-Wyers o angioqueratoma corporal difuso es una enfermedad ligada a un déficit de la enzima alfa – galactosidasa – A. Es una enfermedad rara cuyas manifestaciones clínicas se deben a un depósito de glicolípidos, particularmente el el glicosfingolípido en los distintos órganos del cuerpo.

La enfermedad de Fabry se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X, de manera que las mujeres son portadoras y los varones la padecen. Los hijos varones de una mujer portadora Tienen el 50% de probabilidades de padecer la enfermedad y las hijas tienen un 50% de probabilidades de ser portadoras. Un varón afectado por la enfermedad nunca tendrá hijos afectados y todas sus hijas serán portadoras. Las mujeres portadoras suelen tener pocos síntomas atribuibles a la enfermedad pero en ocasiones pueden presentarlos. Se debe a la inactivación no aleatoria del cromosoma X. Las mujeres tienen en todas sus células uno de los dos cromosomas X inactivados, cosa que se da generalmente de forma aleatoria. De manera que el 50% de las células deberían tener inactivado el cromosoma X paterno y el otro 50% el materno. Por motivos no conocidos, esto, en ocasiones, no es así y hay una inactivación preferencial de uno de los dos cromosomas. Así pues, si el cromosoma preferentemente inactivado es el que no lleva el gen con la mutación, la mujer tendrá en la mayoría de sus células el gen mutado en el cromosoma X activo y por lo tanto podrá presentar una clínica atribuible a la enfermedad.

Generalmente, los síntomas principales de la enfermedad consisten en aparición de angiokeratomas (manchas pequeñas) que aparecen sobre todo en el tronco inferior, dolor abdominal semejante al de una apendicitis, fiebre, dolor en las extremidades, problemas oculares debidos a los depósitos de glicolípidos como son las cataratas por ejemplo. En edades adultas pueden aparecer problemas vasculares, pulmonares, renales y cardíacos así como posibles manifestaciones neurológicas en fases más avanzadas de la enfermedad.

La incidencia de la enfermedad de Fabry no se conoce de forma exacta pero oscila entre un varón afectado de cada 40.000-100.000, sin diferencia entre razas. Se piensa que la incidencia podría ser superior pues parece que hay formas incompletas de la enfermedad, que afectan preferentemente un órgano con falta de los síntomas más característicos, lo cual hace difícil el diagnóstico que ya vemos en todas las enfermedades tipo lipodosis.

El tratamiento utilizado son dosis diarias de fenitoína (Dilantin) o bajas dosis de difenildantoina o carbamacepina que pueden ayudar a aliviar el dolor crónico de manos y pies. La dexametasonas también puede ayudar a aliviar algunos de los síntomas. En la actualidad el tratamiento preferente para el alivio de la enfermedad es sustitutivo de la enzima α -galactosidasa (algasidasa beta, y algasidasa alfa, TKT). La terapia con enzima no es curativa, requiere la administración endovenosa de la enzima cada dos semanas. El principal problema con este tratamiento es el costo, que llega hasta los 170.000 USD (unos 135.000 €) al año por cada paciente. No está comprobado realmente que el tratamiento sustitutivo permita revertir la afectación renal, la mayoría de los pacientes se encuentran en tratamiento de hemodiálisis.

Entre 2003-2007 fue estudiada en España por la REPIER en España y Asturias. En esos estudios Asturias presenta una elevada frecuencia de enfermedades raras debidas al acúmulo de lípidos. Nuestro objetivo es intentar estimar la incidencia, mortalidad y los diferentes factores de enfermedad de Fabry en el Principado de Asturias

Objetivos:

Entre 2003-2007 fue estudiada en España por la REPIER en España y Asturias. En esos estudios Asturias presenta una elevada frecuencia de enfermedades raras debidas al acúmulo de lípidos por encima de la media nacional medida en términos de Razón de

Morbilidad Estandarizada (Atlas Nacional provincial de Enfermedades Raras. Repier, 2006) nos planteamos el elaborar este estudio. Nuestro objetivo, en este estudio, es intentar estimar la incidencia, mortalidad y los diferentes factores de la Enfermedad de Fabry en el Principado de Asturias como el describir las características clínicas, genéticas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad de en Asturias que han sido atendidos en los hospitales asturianos entre 1996 y 2008.

Metodología:

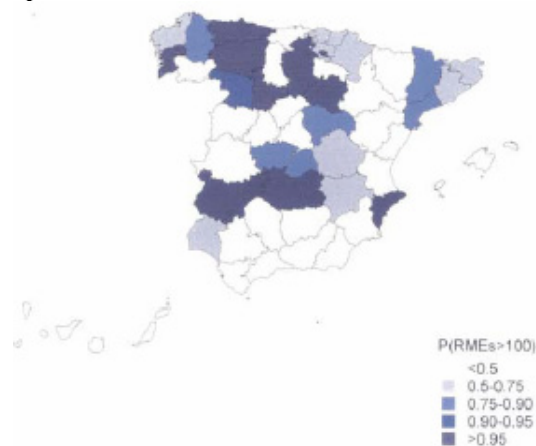
Estudio descriptivo de cálculo de presentación clínica, tasas de incidencia de la enfermedad de Fabry en el período según el sexo, los grupos etarios y la evolución en el tiempo. La información procede de los registros de actividad hospitalaria del Principado de Asturias y de las historias clínicas de cada paciente diagnosticado como caso de enfermedad de Fabry residente en Asturias entre 1996-2008.

Es una patología clasificada como lipodosis al igual que la Xantomatosis tendinosa, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick y las esfingolipodosis en el código 272.7 de la CIE-9.

Para el estudio se procedió a extraer del Registro de Enfermedades Raras de Asturias aquellas personas que hubieran tenido algún ingreso hospitalario para el diagnóstico o tratamiento de alguna de las patologías incluidas en el epígrafe 272.7 de la CIE-9 a partir de su cruce con la base de datos del CMBD de Asturias entre los años 1996 y 2008, en cualquiera de los 13 procesos de diagnóstico (C1-C13) que lo componen. Posteriormente, se procedió a ir, hospital por hospital, recogiendo los datos de cada caso a partir de su historia clínica, habiendo realizado previamente un formulario protocolizado de recogida de información. Una vez recogida la información de todos los casos que reunían la definición de caso de enfermedad se procedió a su análisis y elaboración de un informe.

En el proceso de han detectado varios casos catalogados como enfermedad de Fabry en el CMBD que realmente no lo eran y, en otros casos, la historia clínica no aportaba la información necesaria definitiva como de caso de enfermedad de Fabry. En ambas situaciones, no se ha incluido a dichos casos en el análisis de la enfermedad.

Incidencia de Otras lipodosis (entre ellas la Enfermedad de Fabry). España. Extraído de Atlas Nacional de Enfermedades Raras, Repier-2006



En el proceso de han detectado varios casos catalogados como Xantomatosis cerebrotendinosa en el CMBD que realmente no lo eran y, en otros casos, la historia clínica no aportaba la información necesaria definitiva como de caso de xantomatosis cerebrotendinosa. En ambas

situaciones, no se ha incluido a dichos casos en el análisis de la enfermedad.

Resultados:

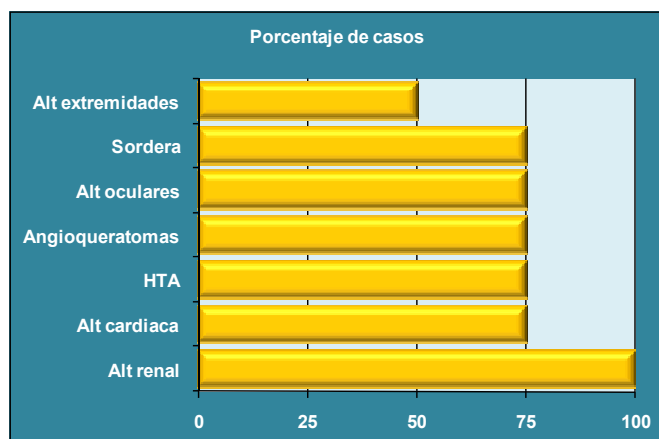
Hubo un total de 4 casos de enfermedad de Fabry diagnosticadas residentes en Asturias en el período de estudio. La tasa de incidencia en el período es de 3,63 casos por millón de habitantes en el período. En estos 4 casos, se han detectado tres hombres (75%) y una mujer (25%).

Tenían **antecedentes familiares conocidos** un 50% de los casos. En un caso, en concreto, eran dos hermanos de aproximadamente la misma edad con una madre portadora recesiva que les transmitió la enfermedad. Uno de ellos tiene dos hijos, el hijo se encuentra sano sin síntomas mientras que la hija tiene un 100% de posibilidades de ser también considerada caso.

Los casos sucedieron dispersos a lo largo del período de estudio.

La **clínica** más frecuente era la afectación renal (100%), cardíaca (75%), HTA (75%), presencia angioqueratomas (75%), afectación ocular y opacidad de cornea (75%), pérdida de audición (75%), y afectación de las extremidades: en un 50% de los casos se produjo un dolor en el dedo gordo del pie probablemente debido a la insuficiencia renal secundaria a la enfermedad. Fiebre también en un 75% de los casos, y como síntomas secundarios padecían fatiga, astenia, artropatía, anorexia con afectación gástrica en un 50% de los casos. Destacar que para los cuatro casos es notable la afectación neuropática con un 50% afectado.

Enfermedad de Fabry. Presentación clínica. Asturias, 1996-2008.



La **anatomía patológica** prevalente fue la presencia de lesiones en los tres lugares más afectados: A nivel ocular con opacidad de cornea, a nivel renal con un 100% de los pacientes afectados y en hemodiálisis, dos de ellos trasplantados de riñón, uno de los cuales por rechazo, se le trasplantó un nuevo órgano de cadáver. A nivel arterial y cardíaco un 75% de los pacientes han sufrido complicaciones cardíacas ya sea de tipo isquémico como de insuficiencia cardíaca y un 50% sufre de alguna artropatía. La afectación esplénica es rara, solo se dio en uno de los cuatro casos recogidos con esplenomegalia siendo más común la afectación hepática con un 50% de los casos afectados por lipodosis tipo Fabry. Además, solo uno de los pacientes estudiados presenta cruces de malta y otro un estudio de la alfa-Galactosidasa.

Las **complicaciones** más frecuentes, por tanto, son las renales por insuficiencia renal crónica; la

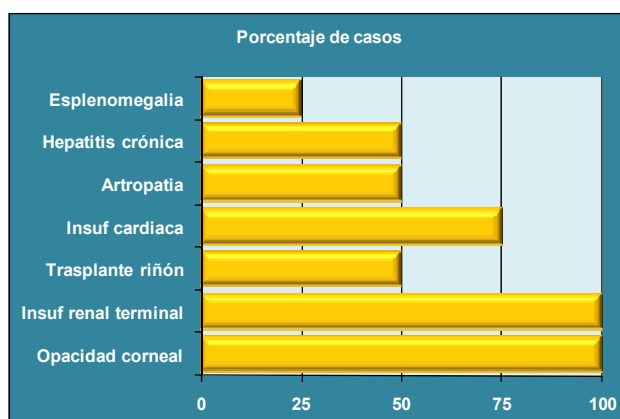
afectación ocular por depósitos de lípidos y la afectación cardíaca tipo isquémico o de insuficiencia.

Los exámenes para llegar al **diagnóstico** fueron las biopsias y los análisis de orina (dándose muchos casos con proteinuria +). A veces el diagnóstico es complejo pues presenta además síntomas comunes a otras lipodosis y establecer un diagnóstico diferencial es un arduo trabajo. Destacar que la mayor parte de los diagnósticos se establecen a raíz de una complicación renal o cardíaca dada su complicación.

Dentro de los **tratamientos** aplicados solo hay una persona con tratamiento específico de sustitución (Replagal). El resto son tratamientos sintomáticos o colaterales.

En el período de estudio consta el **fallecimiento** de tres de estos casos.

Enfermedad de Fabry. Complicaciones. Asturias, 1996-2008.



Conclusiones :

Con este estudio nos hemos aproximado al conocimiento de los patrones de presentación de la enfermedad de Fabry en Asturias (frecuencia, distribución personal y temporal) así como el manejo diagnóstico y terapéutico que nuestro sistema aporta a esta patología, que hasta ahora por su escasa frecuencia estaba relativamente poco estudiada.

En suma: es una enfermedad de muy baja incidencia y prevalencia, gran duración del proceso aunque con lesiones altamente discapacitantes por alteración y trastornos de la marcha dado el dolor y las arteriopatías y presencia de cataratas precoces. El 75% de los pacientes presenta una gran afectación del sistema renal con sus complicaciones propias y fallecen dadas la gran cantidad de afectación orgánica que padecen tanto arterial, renal, cardíaca o neurológica.

Bibliografía:

- 1.- MSD. Manual MERCK, Sección 12, Capítulo 39. http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_12/seccion_12_139.html. Acceso el 2.09.2010.
- 2.- HARRISON. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ed. En Harrison's Online. <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>, acceso el 2.09.2010.
- 3.- THOENE, J. (Ed.). Physicians' Guide to Rare Diseases, 2nd ed. Dowden, Montvale, 1995: 249-393.
- 4.- BOTELLA, P et al. Atlas Nacional Provincial de Enfermedades Raras, 1999-2003. REPIER, 2006: 101-107.
- 5.- MARGOLLES, M et al. Mortalidad por enfermedades raras en Asturias, 1987-1999. REPIER, 2005: 26

Este proyecto ha sido financiado a cargo de los fondos para la cohesión territorial 2010 del Ministerio de Sanidad y Política Social que fueron aprobados en el CISNS, como apoyo a la implementación a la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud

Informe realizado por Lucía Paredes, Pedro Margolles y Juan Antonio López. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Oviedo.