

# Enfermedad de Fabry y Enfermedad Vascular Cerebral

Pérez-Jovel Enrique <sup>1,2</sup> | Cano-Nigenda Vanessa <sup>1</sup>✉ | Manrique-Otero Diana<sup>1</sup> | Castellanos-Pedroza Enrique<sup>1</sup> | Aguilar-Parra Lilia Georgina <sup>1</sup> | Javier Andrés Galnares-Olalde<sup>1</sup> | Arauz Antonio <sup>1</sup>

1. Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México.

2. Servicio de Neurología, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), San Salvador, El Salvador.

## Correspondencia

Dra. Vanessa Cano Nigenda  
Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes sur 3877, Col. La Fama Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México.

✉ v.canonigenda@gmail.com

## Resumen

La enfermedad de Fabry (EF) es una patología genética ligada al cromosoma X (manifestada predominantemente en hombres y mujeres portadoras), causada por el déficit de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A (también llamada ceramida trihexosidasa) que cataliza la escisión hidrolítica de la molécula terminal de galactosa de Gb3 (globotriaosilceramida). La EF se manifiesta fenotípicamente como metabolismo inadecuado de glucoesfingolípidos, afectando membranas celulares con traducción clínica multisistémica. Además de la enfermedad vascular cerebral (EVC) que afecta principalmente a pacientes jóvenes, otras complicaciones frecuentes son las renales, cardíacas y dermatológicas. Debido a su baja prevalencia, curso crónico e inespecífico, con manifestaciones en la vida adulta joven, es difícil sospecharla. Su confirmación diagnóstica requiere medición de la actividad de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, acumulación de globotriaosilceramida (Gb3), y/o determinación genética por mutación del gen GLA (gen para la galactosidasa Xq22.1). Al momento, no hay tratamiento curativo para la EF, pero sí tratamiento sintomático y para las secuelas que genera a nivel sistémico. El objetivo de esta revisión es brindar al clínico una perspectiva general de los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la EF, con especial interés en su expresión como EVC, con la finalidad de sospecharla como diagnóstico diferencial en el momento de afrontarla.

**Palabras clave:** enfermedad de Fabry, enfermedad vascular cerebral

## Antecedentes

La Enfermedad de Fabry (EF) fue reconocida inicialmente con el nombre de “púrpura papulosa hemorrágica”,<sup>1</sup> siendo los dermatólogos Johannes Fabry y William Anderson, quienes describieron por primera vez el “angioqueratoma corporis diffusum” en 1898.<sup>2</sup> Se reconoció tempranamente como una enfermedad vascular sistémica y más tarde como un trastorno de almacenamiento de lípidos.<sup>3,4</sup> En 1963 se identificó la acumulación de glicolípidos ceramida trihexosida (ahora llamado globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3)) y galabiosilceramida en una variedad de diferentes tipos de células;<sup>5</sup> varios años después, el defecto se estableció como actividad insuficiente de la enzima ceramida trihexosidasa que cataliza la escisión hidrolítica de la molécula terminal de galactosa de Gb3.<sup>6</sup> La naturaleza ligada al cromosoma X de la enfermedad se reconoció por primera vez en 1965.<sup>7</sup>

## Definición

La EF (OMIM #301500),<sup>8</sup> o *angioqueratoma corporis diffusum*, es un trastorno hereditario poco común y muy debilitante del metabolismo de los glucoesfingolípidos, asociado con complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares.<sup>9</sup>

La deficiencia de una hidrolasa lisosomal, agalactosidasa, conduce a la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos (principalmente ceramida trihexosido (GL-3 o Gb3)) en la mayoría de los tejidos viscerales, incluidas las células vasculares (células endoteliales y del músculo liso), células cardíacas (cardiomiocitos y células valvulares), células renales (células tubulares y glomerulares), células nerviosas y principalmente en los lisosomas del endotelio vascular. La acumulación progresiva de glucoesfingolípidos endoteliales da lugar a isquemia e infarto tisular y conduce a las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>10</sup>



## Epidemiología

Se ha estimado que la prevalencia de EF es de alrededor de 1 por cada 40,000 varones,<sup>11</sup> otro estudio encontró 12 de 37,104 neonatos varones consecutivos con mutaciones específicas en el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A (ligado a X Xq22.1, como se describirá en Fisiopatología);<sup>12</sup> por su parte, Clarke estimó en 2007 1 paciente con EF por cada 55,000 varones nacidos.<sup>13</sup>

Las manifestaciones cerebrovasculares son frecuentes tanto en el grupo homocigoto como en el heterocigoto sintomático. Más importante aún, estas manifestaciones pueden ser la primera indicación de la enfermedad.<sup>10</sup> En un estudio prospectivo de 721 pacientes de 18 a 55 años, el 4.9% de los pacientes varones y el 2.4% de las mujeres presentaban mutaciones biológicamente significativas en el gen GLA.<sup>14</sup>

En México no hay estudios de prevalencia de la EF ni de sus manifestaciones neurológicas, probablemente por su baja incidencia y por la dificultad diagnóstica que esta implicaba hasta hace algunos años. En general, la EF y su manifestación de Enfermedad vascular cerebral (EVC) queda oculta en la clasificación de etiología criptogénica, un diagnóstico final frecuente de la EVC. En relación a esto cabe mencionar el estudio de Barinagarrementeria y cols., quienes recolectaron una muestra de 300 pacientes con edades menores de 40 años con EVC isquémica en sus diversas variedades, de los cuales 32% fueron clasificados como criptogénicos, es decir, sin lograr identificar la etiología específica;<sup>15</sup> es probable que algunos de estos casos pudieran corresponder a EF, pero dicha enfermedad no fue descartada.

En Argentina, un estudio multicéntrico llevado a cabo en 2017, recolectó los datos de 311 pacientes con EVC (80% infartos, 9% ataques isquémicos transitorios (AITs) y 11% hemorragias intracerebrales), de ellos sólo 1 caso presentó EF evidente con una mutación patógena: c.888G> A/p. Met296Ile/Exon 6, representando el 0.3% de la muestra y el 1% de los pacientes con infartos cerebrales criptogénicos.<sup>16</sup>

En 2017, el grupo de iniciativa Canadiense para el tamizaje de EF (*Canadian Fabry Stroke Screening Initiative Study Group*), de una cohorte de 365 pacientes con infarto cerebral y 32 con AIT, entre 18 y 55 años, identificaron un único caso portador de una variante genética de importancia desconocida (p.R118C) y sin variantes patogénicas bien reconocidas. Como resultado, si dicha variante se considera patógena, la prevalencia de

EF sería del 0.3%.<sup>17</sup> En suma, esto sugiere que deberían aplicarse métodos más rentables para el diagnóstico de EF, en lugar del cribado genético sistemático en esta población.

## Fisiopatología

La EF se considera un trastorno ligado a X (Xq22.1), mutando al gen GLA que codifica para la proteína de la  $\alpha$ -galactosidasa A (GLA, 300644)<sup>8</sup> con un alto grado de penetrancia en hombres, e intermedia en las mujeres: alrededor del 50-70% de las mujeres con mutaciones en el gen tienen manifestaciones de EF, mientras que cerca del 100% de los hombres presentan complicaciones de la enfermedad.<sup>10</sup> El gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A tiene 12kb de largo, con siete exones y codifica una proteína precursora de 429 aminoácidos que se procesa a una glicoproteína de 370 aminoácidos que funciona como un homodímero. Se conocen 596 mutaciones descritas para este gen, de ellas, 416 son mutaciones de tipo sin sentido/de parada, 83 deleciones pequeñas, 19 deleciones grandes, 32 defectos de empalme, tres reordenamientos complejos y una inserción grande.<sup>7</sup>

El proceso de la enfermedad primaria comienza en la infancia, o incluso en la etapa de desarrollo fetal, sin embargo, a diferencia de muchas otras enfermedades por almacenamiento lisosómico, la mayoría de los pacientes permanecen clínicamente asintomáticos durante los primeros años de vida. En la EF, se cree que el almacenamiento lisosómico y la actividad deficiente de  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma y leucocitos, conduce a la acumulación de globotriaosilceramida y glucoesfingolípidos con disfunción celular, lo que desencadena una cascada de eventos que incluyen muerte celular, metabolismo energético comprometido, lesión de vasos pequeños, disfunción de canales de potasio activados en las células endoteliales, estrés oxidativo, maduración alterada de autofagosomas e isquemia tisular, dando como resultado una disfunción orgánica progresiva.<sup>18</sup>

## Manifestaciones clínicas (Tabla 1)

### 1.- Manifestaciones clínicas iniciales

Los síntomas iniciales más frecuentes de EF son crisis episódicas de dolor, que duran de minutos a horas, y que afectan principalmente a los pies o las manos, en general precipitadas por el ejercicio, la fiebre o el calor, y modificadas por acetaminofén.<sup>19</sup> Los mecanismos responsables de la producción de las crisis de dolor no se conocen bien, pero es posible que el almacenamiento de glucosfolípidos dentro de las células endoteliales de

los vasa *nervorum*, las células perineurales o la raíz dorsal y los ganglios autónomos, pueda causar una reactividad vasomotora alterada, lo que resulta en un estado hipóxico.<sup>11</sup>

**Tabla 1.** Características clínicas en Enfermedad de Fabry. Modificado de Germain D.

Sistema	Signos y síntomas
Órganos sensitivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oculares               <ul style="list-style-type: none"> <li>Cornea verticillata</li> <li>Catarata posterior</li> <li>Vasculopatía (retina, conjuntiva)</li> </ul> </li> <li>– Auditivos (Vértigo/tinnitus)</li> <li>– Sordera neurosensorial</li> </ul>
Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Deterioro cognitivo</li> <li>– Cefalea</li> <li>– EVC hemorrágica o isquémica con predominio circulación posterior</li> <li>– Trastornos psiquiátricos</li> </ul>
Nervioso periférico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neuropatía dolorosa (predominantemente fibra pequeña)</li> <li>– Dolor neuropático (Acroparestesias)</li> <li>– Disautonomía</li> <li>– Intolerancia al calor o frío</li> <li>– Hipohidrosis o anhidrosis</li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Arritmias</li> <li>– Hipertrofia ventricular no explicada</li> <li>– Anomalías de la conducción en electrocardiograma</li> <li>– Valvulopatías</li> </ul>
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Asma</li> <li>– Disnea por reducción en capacidad de ejercicio</li> </ul>
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolor abdominal postprandial</li> <li>– Náusea/vómito</li> <li>– Diarrea episódica</li> <li>– Saciedad temprana</li> </ul>
Nefrouinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Microalbuminuria/proteinuria</li> <li>– Hematuria</li> <li>– Síndrome nefrótico</li> <li>– Enfermedad renal de etiología no determinada</li> </ul>
Piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Angioqueratomas</li> <li>– Dishidrosis (hipo/anhidrosis)</li> </ul>

## 2.- Manifestaciones clínicas clásicas

Los pacientes con la forma clásica de la enfermedad (sin actividad residual de  $\alpha$ -galactosidasa A), tienen anomalías dismórficas típicas, particularmente en la cara. Estos dismorfismos incluyen plenitud periorbitaria, crestas supraorbitarias prominentes, cejas pobladas, frente hundida, lóbulos prominentes de las orejas o rotación de las mismas, ángulo nasal pronunciado, nariz generosa/punta nasal bulbosa, puente nasal prominente, base alar ancha, labios carnosos, rasgos toscos y prognatismo.<sup>7</sup> Durante la adolescencia se suman lesiones cutáneas llamadas angioqueratomas, que se localizan habitualmente a nivel periumbilical, genital y raíces de muslos.<sup>20</sup> El acúmulo de material citoplasmático de aspecto lipóide provoca una deformación epitelial de los mechones glomerulares, de los túbulos, células endocapilares glomerulares, células musculares arteriolares que clínicamente se manifiesta como una proteinuria e insuficiencia renal.<sup>8</sup> Dicha insuficiencia renal es la causa de muerte primaria en los pacientes con EF.<sup>21</sup>

## 3.- Manifestaciones de la EF en sistema nervioso.

Las complicaciones neurológicas de la EF son frecuentes y afectan tanto al sistema nervioso central (SNC) como al sistema nervioso periférico (SNP).<sup>10</sup> Los datos del registro mundial de EF, una gran cohorte de 2,446 pacientes, indican que los eventos de EVC son frecuentes en homocigotos y heterocigotos, ocurriendo en 6.9% y 4.3%, respectivamente,<sup>22</sup> de estos, el 87% fueron isquémicos y el 13% fueron hemorrágicos.<sup>23</sup> En el registro de Fabry, la mayoría de los pacientes que experimentaron una primera EVC lo hicieron entre los 20 y los 50 años, y 22% tuvieron una primera EVC antes de los 30 años.<sup>24</sup> Las manifestaciones de la EF en del SNC incluyen: enfermedad vascular cerebral, deterioro auditivo con tinnitus, vértigo, trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo.<sup>10</sup>

### 3.1.- Manifestaciones clínicas de la EF como enfermedad vascular cerebral

Los hombres homocigotos pueden presentar disartria, diplopía, vértigo, nistagmo, náuseas y/o vómitos, hemiparesia, ataxia o síntomas sensitivos hemicorporales, en relación con la localización y tipo de EVC que desarrollen. La cefalea es bastante infrecuente, reportada sólo en el 20% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes (58%), la presentación es compatible con isquemia del territorio vertebrobasilar, mientras que la circulación anterior fue definitivamente sintomática en aproximadamente el 20% de los pacientes.<sup>25</sup>

La demencia vascular por enfermedad penetrante de vasos pequeños también se ha descrito en pacientes con EF y debe tenerse en cuenta en la evaluación de una demencia inexplicable, en particular en hombres menores de 65 años.<sup>26,27</sup>

Las mujeres heterocigotas también pueden desarrollar síntomas de deterioro neurológico, siendo los más reportados el deterioro cognitivo, vértigo, ataxia, hemiparesia, síntomas sensitivos hemicorporales y cefalea. En la mitad de las pacientes, la presentación clínica fue compatible con afectación dentro del territorio vertebrobasilar, mientras que el territorio carotideo estaba definitivamente comprometido en sólo el 10% de los casos.<sup>25</sup> También se han informado oclusiones de la arteria central de la retina<sup>28</sup> y oclusiones de la vena central de la retina.<sup>29</sup> Además de la dolicoectasia, en los estudios de imagen se pueden observar lesiones de sustancia blanca y el "signo del pulvinar" caracterizado por hiperintensidad en la región posterior de tálamo, en la secuencia T1 de la resonancia magnética.<sup>9</sup>

Las características comunes del SNP incluyen: neuropatía periférica (especialmente neuropatía de fibras delgadas) con acroparestesias, disfunción autonómica caracterizada por hipohidrosis, dismotilidad intestinal y desregulación térmica y vasomotora periférica.<sup>10</sup>

### 3.2.- Hallazgos patológicos en sistema nervioso

Los hallazgos de la autopsia neuropatológica son consistentes con eventos previos de isquemia cerebral y, rara vez, hemorragia intracerebral; también se pueden observar infartos hemisféricos extensos y superficiales, múltiples infartos pequeños y profundos e infartos del tronco encefálico y/o cerebelo, este último grupo más frecuente en homocigotos y heterocigotos sintomáticos.<sup>25</sup>

Los vasos del polígono de Willis a menudo parecen engrosados. El estrechamiento de la luz y los depósitos intracelulares en arterias y arteriolas son hallazgos adicionales.<sup>19</sup> La dolicoectasia de las arterias basilar y vertebral, y menos frecuente de las arterias carótidas, es un hallazgo constante tanto en homocigotos como en heterocigotos sintomáticos.<sup>25</sup>

Los eventos de EVC isquémica y hemorrágica en EF parece presentarse en una proporción similar a la observada en la población general, pero en edades más tempranas, y los AITs parecen ser un factor de riesgo de EVC. La hipertensión se ha considerado el factor de riesgo más importante de EVC en la EF, y su efecto probablemente se ve potenciado por la

degeneración vascular subyacente secundaria al depósito de glucoesfingolípidos. En el Registro de Fabry, los pacientes con EVC tenían más probabilidades de informar antecedentes de hipertensión en comparación con los pacientes con EF sin EVC, 52.9% frente a 20.5%, respectivamente.<sup>9</sup>

Se han identificado diversas anomalías en el flujo sanguíneo cerebral y en las paredes de los vasos intracraneales, que pueden no ser exclusivas del sistema arterial. Varios mecanismos pueden contribuir a la vasculopatía de la EF, que incluyen: disfunción endotelial, desregulación de vías de óxido nítrico, estado protrombótico, hiperhomocisteinemia, niveles elevados de lípidos y moléculas de adhesión de leucocitos (Tabla 2).<sup>19</sup>

La dolicoectasia encontrada con frecuencia en la EF, particularmente en los grandes vasos de la circulación posterior, puede estar relacionada con el debilitamiento mecánico de la pared del vaso, causado por el depósito de glucoesfingolípidos y la hipertensión. Los mecanismos fisiopatológicos de la EVC asociados a la dolicoectasia incluyen la formación de émbolos y oclusión de arterias penetrantes del tallo cerebral. La afectación cardíaca en la EF también puede predisponer a la EVC, principalmente su asociación con arritmias.<sup>9</sup>

**Tabla 2.** Mecanismos del infarto cerebral en Enfermedad de Fabry. Modificado de Caplan, et al.

1. Patología intrínseca vascular
  - a. Trombosis completa o parcial de troncos vasculares principales
  - b. Estiramiento, distorsión y obstrucción de los vasos tributarios.
  - c. Embolismo arteria-arteria
2. Depósito de glucoesfingolípidos en la pared del vaso con oclusión secundaria.
3. Cardioembolismo
  - a. Anomalías del movimiento septal secundario a cardiopatía isquémica
  - b. Valvulopatías
  - c. Miocardiopatía hipertrófica
4. Función autónoma alterada
  - a. Hipertensión arterial
  - b. Hipotensión arterial
5. Estados protrombóticos
  - a. Activación plaquetaria
  - b. Activación de factores endoteliales

## Diagnóstico (Figura 1)

En los hombres, el diagnóstico de EF se realiza midiendo la actividad de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma o leucocitos periféricos. En contraste, las mujeres pueden tener los niveles de actividad de  $\alpha$ -galactosidasa A en valores normales, por lo tanto, su medición no es de utilidad en aquellas mujeres con sospecha de EF por heterocidad, y deben someterse a la determinación del genotipo de GLA. Los niveles de sustratos de  $\alpha$ -galactosidasa A elevados en plasma y orina (Gb3 y liso-Gb3) sugieren el diagnóstico de EF.<sup>30</sup>

Las muestras requeridas para su diagnóstico en sangre son de 3ml de sangre completa en un tubo con EDTA (ácido etilendiaminatetraacético). Actualmente se cuenta con el diagnóstico enzimático en gotas de sangre cuya muestra puede recolectarse y transportarse en papel de filtro, esta nueva metodología posibilita el envío de muestras a distancia para su análisis enzimático, diagnóstico retrospectivo y tamizaje poblacional.<sup>31</sup>

La secuenciación del gen GLA constituye el estándar de oro para el diagnóstico de EF. Debido a la herencia ligada a X, no hay aporte del gen mutado de padre a su descendencia, mientras que las mujeres heterocigotas tienen un riesgo del 50% de transmitir el gen mutado a su descendencia.<sup>30</sup>

## Tamizaje de enfermedad de Fabry en enfermedad vascular cerebral

La detección de EF en poblaciones de alto riesgo se convirtió en una preocupación importante cuando estuvo disponible, desde 2001, el tratamiento de reemplazo enzimático (ERT), aplicado cada 2 semanas. Al respecto, se llevaron a cabo estudios en diferentes contextos que evidenciaban las complicaciones graves de la EF, incluida la enfermedad renal crónica, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la EVC. Cabe mencionar que el cribado puede estar sesgado hacia los pacientes con la enfermedad más grave y los fenotipos clásicos. En el Registro de Fabry,<sup>22</sup> los pacientes con EVC fueron diagnosticados más tarde que aquellos sin EVC, y la mayoría de ellos no habían experimentado eventos renales o cardíacos antes de su primer evento cerebral, lo que sugiere que las características clásicas de la enfermedad pueden estar ausentes o ser más sutiles en estos pacientes.

En tiempos recientes se han notificado fenotipos atípicos con una frecuencia creciente –algunos de ellos con EVC

como característica de presentación–, en los que, debido a que su reconocimiento clínico requiere un alto índice de sospecha, el diagnóstico de EF a menudo se retrasa o se pasa por alto. Por lo tanto, se desconoce la verdadera prevalencia de EF en pacientes jóvenes con EVC.<sup>9</sup>

Respecto a la población latinoamericana, sólo se tiene información procedente de 333 pacientes incluidos en el registro mundial de EF,<sup>32</sup> principalmente de Argentina, Chile, Colombia, Perú y, entre ellos, algunos mexicanos. Forman parte del registro 167 mujeres y 166 hombres latinoamericanos, con una edad promedio de 35.5 años para los hombres y 37.9 años para las mujeres. De estos pacientes, 8 hombres (5%) y 3 mujeres (2%) presentaron una EVC. La mayor parte de los pacientes latinoamericanos de este registro provienen de servicios de nefrología y cardiología. Al momento, no hay actualización de datos por parte del registro internacional de EF, cuyo reclutamiento y registro se encuentra abierto.<sup>22</sup>

El diagnóstico y tamizaje de la EF ha sido objeto de estudio principalmente en países de altos ingresos económicos, incluyendo programas de tamizaje neonatal. En países como Dinamarca, Australia y Japón, se han implementado programas de detección temprana que se basan en obtención de muestra de sangre seca en papel filtro (DBS, del inglés Dried Blood Sample), generalmente obtenida entre las 24 y 72 horas de vida extrauterina, y que consiste en medir la actividad de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A o acumulación de globotriaosilceramida.<sup>33</sup> Esos trabajos han logrado determinar una sensibilidad del 100% para la detección de recién nacidos con EF, pero con una especificidad variable cuando se compara con el patrón de referencia que es la secuenciación genética (con un valor predictivo positivo del 33 al 42%).<sup>34</sup> En el caso de las mujeres la prueba de actividad enzimática en sangre tiene baja sensibilidad.

## Tratamiento

En 2001, se aprobaron dos enzimas recombinantes para su uso en la enfermedad de Fabry: agalsidasa alfa (Replagal®, Shire/Takeda) y agalsidasa beta (Fabrazyme®, Sanofi Genzyme), denominadas terapia de reemplazo enzimático (ERT),<sup>35</sup> las cuales demostraron reducción en la producción de HVI y reducción del avance de la enfermedad renal cuando la depuración se encontraba menor a 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, posiblemente atribuida a su terapia anti-proteinúrica,

lo cual podría reducir a largo plazo la incidencia de EVC al disminuir los factores de riesgo que la promueven tanto en hombres como mujeres. En la misma línea, Migalastat (1-desoxigalactonojirimicina; Galafold, Amicus Therapeutics) fue aprobado en Europa en mayo de 2016, en Canadá en septiembre de 2017, en Japón en marzo de 2018, y en los EEUU en agosto del mismo año, para el tratamiento a largo plazo de la EF en adultos ( $\geq 18$  años de edad en Estados Unidos y Canadá,  $\geq 16$  años en otros países) con una mutación susceptible y una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. El Migalastat administrado por vía oral es un pequeño acompañante que estabiliza la enzima  $\alpha$ -Galactosidasa A endógena y apoya un plegamiento de proteínas adecuado en el retículo endoplásmico, lo que conduce a una mayor actividad enzimática de la misma y estabilidad en los lisosomas de pacientes portadores de una mutación susceptible.<sup>36</sup> En un estudio multicéntrico del uso de Migalastat por 12 meses (estudio FAMOUS), se demostró reducción de la masa del ventrículo izquierdo, aunque no se ha logrado reducir el avance de la enfermedad renal, posiblemente por la intervención de otros factores detonantes.<sup>37</sup>

En el manejo de un infarto cerebral agudo en pacientes con EF, se puede considerar trombolisis intravenosa<sup>38</sup> o abordaje endovascular; la experiencia con el uso de cualquiera de los dos en este entorno es de limitada a inexistente, aunque no hay razones específicas para negar dichos tratamientos.<sup>10</sup>

En la prevención secundaria, el tratamiento está lejos de ser satisfactorio, ya que no se dispone de una terapia específica para las complicaciones cerebrovasculares de la EF. La administración de agentes antiplaquetarios puede ayudar a prevenir los efectos ateroscleróticos y tromboembólicos del daño al endotelio vascular, pero la experiencia con este enfoque es escasa.<sup>10</sup> De igual modo, los agentes anticoagulantes deben considerarse para ayudar a prevenir recurrencias de infarto cerebral cuando la causa implicada es embolismo cardíaco.<sup>19</sup>

### Pronóstico

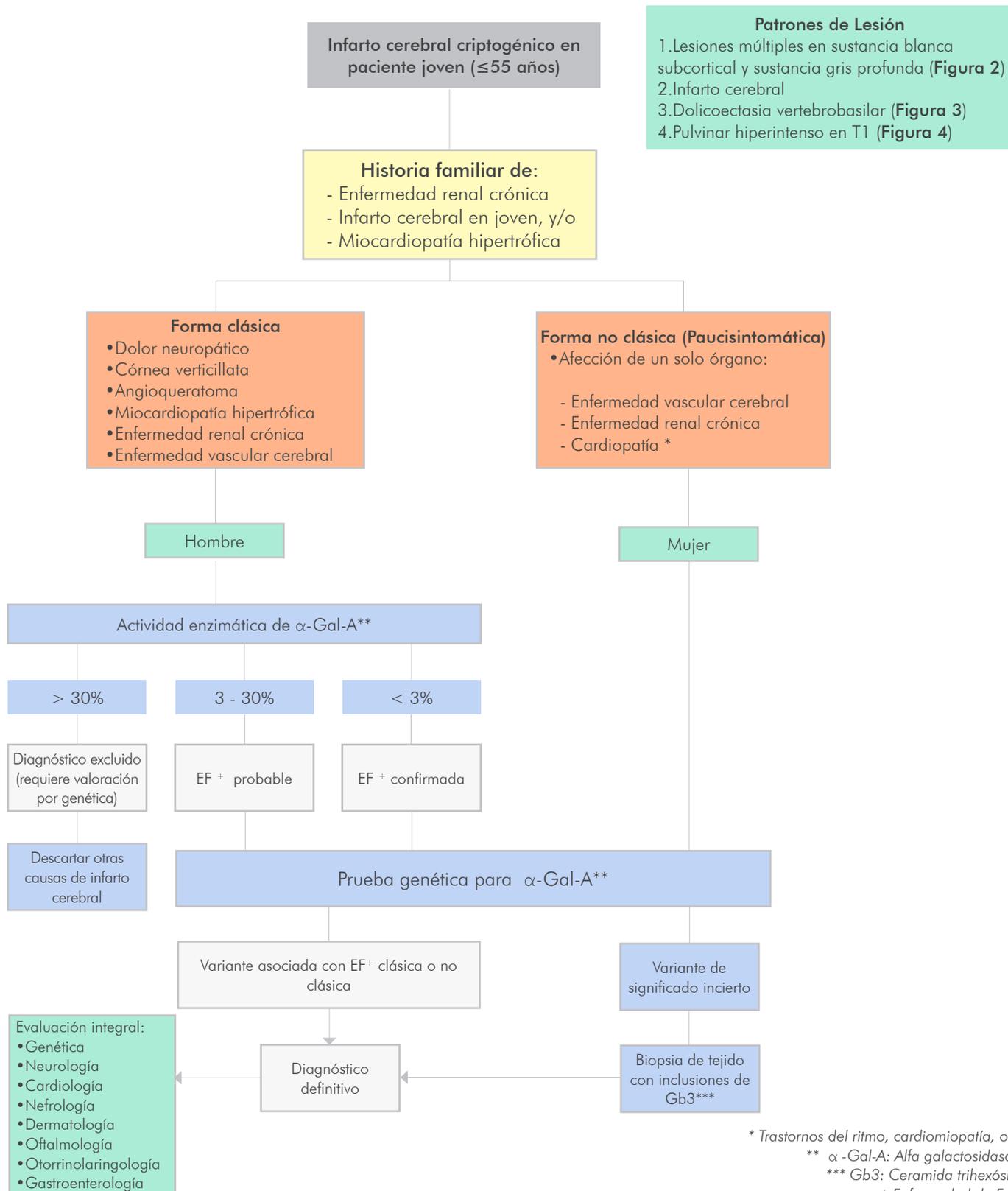
La EF es una patología progresiva con una expectativa de vida reducida; la edad de supervivencia media para los hombres es de 50-55 años, y de 70 años para las mujeres. La calidad de vida se ve afectada en todos los pacientes, no sólo debido a daño a órgano blanco, sino también como resultado de otros síntomas que incluyen problemas gastrointestinales, acroparestesias, depresión e intolerancia a ciertas temperaturas. Desde su introducción en 2001, la

terapia de reemplazo enzimático ha demostrado ser efectiva para el alivio de muchos de estos síntomas, así como para retrasar e incluso revertir la progresión de la enfermedad.<sup>7,39</sup>

### Conclusión

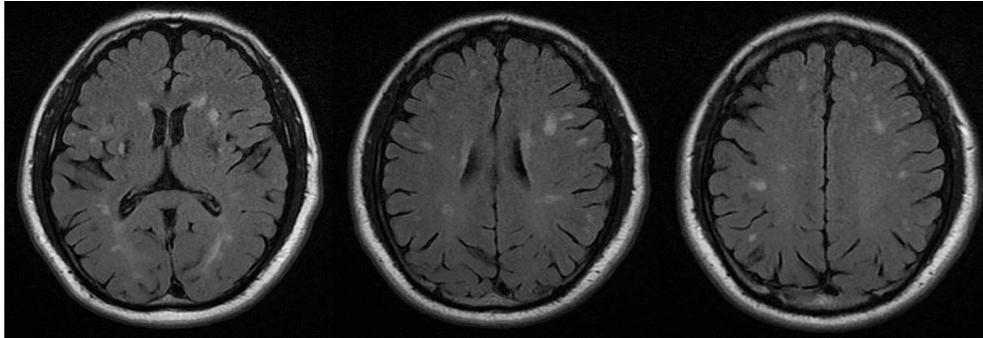
Se recomienda que a todos aquellos pacientes jóvenes (<55 años) con antecedente de uno o más eventos de EVC isquémica o hemorrágica, de etiología indeterminada (criptogénica), principalmente aquellos con enfermedades sistémicas (dermatológicas, cardíacas o renales), se les realice tamizaje de Enfermedad de Fabry, mediante la determinación de  $\alpha$ -galactosidasa A o secuenciación del gen GLA. El tratamiento de la EVC en estos pacientes es similar a lo establecido en guías clínicas para población general, ya que no existe tratamiento específico para esta patología, pero requiere abordaje<sup>40</sup> y seguimiento multidisciplinario (véase Figura 1 en la siguiente página).

**Figura 1.-** Algoritmo diagnóstico de la Enfermedad de Fabry

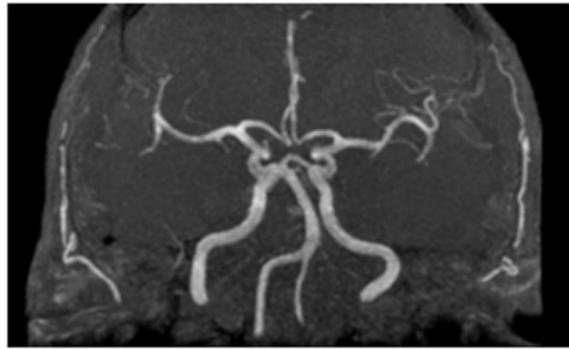


\* Trastornos del ritmo, cardiomiopatía, otras  
 \*\*  $\alpha$ -Gal-A: Alfa galactosidasa A.  
 \*\*\* Gb3: Ceramida trihexósido.  
 + Enfermedad de Fabry  
 Modificado de: Michaud et al.

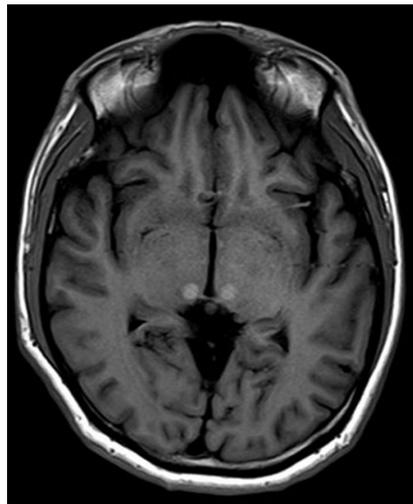
**Figura 2.** RM T2-FLAIR axial. Lesiones hiperintensas múltiples en sustancia blanca subcortical y sustancia gris profunda bilateral.



**Figura 3.** RM 3DTOF coronal. Dolicoectasia vertebrobasilar.



**Figura 4.** RMN T1 axial. Hiperintensidades en núcleos pulvinares del tálamo bilateral en un paciente con Enfermedad de Fabry. (Patognomónico).



## Bibliografía

- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Für Dermatol Syph.* 1898; 43(1):187-200. <https://doi.org/10.1007/BF01986897>
- Anderson W. A Case of "Angeio-Keratoma". *Br J Dermatol.* 1898; 10(4):113-7. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1898.tb16317.x>
- Pompen AWM, Ruiter M, Wyers HJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta Med Scand.* 1947; 128(3):234-55. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0954-6820.1947.tb06596.x>
- Hornbostel H, Scriba K. Excision of skin in diagnosis of Fabry's angiokeratoma with cardio-vasorenal syndrome as phosphatide storage disease. *Klin Wochenschr.* 1953; 31(3-4):68-9.
- Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis and Partial Characterization of a Novel Glycolipid. *J Biol Chem.* 1963; 238:3148-50.
- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. *Ceramidetrihexosidase deficiency.* *N Engl J Med.* 1967; 276(21):1163-7.
- Schiffmann R. Fabry disease. En: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier. 2015; 231-48. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444627025000172>
- OMIM Fabry Disease. <https://www.omim.org/entry/301500#>
- Viana-Baptista M. Stroke and Fabry disease. *J Neurol.* 2012; 259(6):1019-28. [Doi:10.1007/s00415-011-6278-4](https://doi.org/10.1007/s00415-011-6278-4)
- Caplan L, Biller J, editores. *Uncommon Causes of Stroke* [Internet]. 3.a ed. Cambridge: Cambridge University Press. 2018. <https://www.cambridge.org/core/books/uncommon-causes-of-stroke/A9FD13051858F2ED8B31AC470218376B>
- Desnick RJ, Wasserstein MP, Banikazemi M. Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy. *Contrib Nephrol.* 2001; (136):174-92.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* Julio de 2006; 79(1):31-40.
- Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med.* 20 de marzo de 2007; 146(6):425-33.
- Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 2005; 366(9499):1794-6.
- Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J, Cantú C. Cerebral Infarction in People Under 40 Years I. *Cerebrovasc Dis.* 1996; 6(2):75-9. <https://www.karger.com/Article/FullText/108001>
- Reisin RC, Mazziotti J, Cejas LL, Zimmerman A, Bonardo P, Pardal MF, et al. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Stroke in Argentina. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27(3):575-82. [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(17\)30529-3/abstract](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(17)30529-3/abstract)
- Lanthier S, Saposnik G, Lebovic G, Pope K, Selchen D, Moore DF, et al. Prevalence of Fabry Disease and Outcomes in Young Canadian Patients With Cryptogenic Ischemic Cerebrovascular Events. *Stroke.* 2017; 48(7):1766-72. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.116.016083>
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5(1):30. <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-30>
- Caplan LR, Bogousslavsky J, editores. *Uncommon Causes of Stroke.* 2.a ed. Cambridge: Cambridge University Press. 2008. <https://www.cambridge.org/core/books/uncommon-causes-of-stroke/D2B17A3F9A38FEB3391DC36AA073BA7A>
- Desnick RJ, Ioannou YA.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: MacGraw-Hill. 2001; 3733-74.
- Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2002; 13 (S2):S139-143.
- Genzyme, a Sanofi Company. *Fabry Disease Registry Protocol.* clinicaltrials.gov. 2020. Report No.: study/NCT00196742. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00196742>
- Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke.* 2015; 46(1):302-13.
- Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009; 40(3):788-94.
- Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996; 40(1):8-17.
- Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* Agosto de 1997; 8(4):252-7.
- Schermyly I, Müller MJ, Müller K-M, Albrecht J, Keller I, Yakushev I, et al. Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease. *Eur J Neurol.* 2011; 18(2):347-53.
- Utsumi K, Yamamoto N, Kase R, Takata T, Okumiya T, Saito H, et al. High incidence of thrombosis in Fabry's disease. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1997; 36(5):327-9.
- Oto S, Kart H, Kadayifçilar S, Ozdemir N, Aydin P. Retinal vein occlusion in a woman with heterozygous Fabry's disease. *Eur J Ophthalmol.* 1998; 8(4):265-7.
- Primer on Cerebrovascular Diseases. 2nd Edition. 2021. <https://www.elsevier.com/books/primer-on-cerebrovascular-diseases/caplan/978-0-12-803058-5>
- Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta.* 2001; 308(1):195-6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898101004788>
- Villalobos J, Politei JM, Martins AM, Cabrera G, Amartino H, Lemay R, et al. Fabry Disease in Latin America: Data from the Fabry Registry. *JIMD Rep.* 2012; 8:91-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565622/>
- Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, Rozaklis T, Ramsay SL, Whitfield PD, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics.*

- 2004; 114(4):909-16.
34. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet Lond Engl.* 2012; 379(9813):335-41.
  35. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: Effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis.* Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s10545-014-9677-8>
  36. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):326-37.<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1832>
  37. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci.* 2020; 360(6):641-9
  38. Saarinen JT, Sillanpää N, Kantola I. A male Fabry disease patient treated with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2015; 22(2):423-5.
  39. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010; 103(9):641-59. <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcq117>
  40. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci.* 2020; 360(6):641-9. [https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629\(20\)30305-0/abstract](https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629(20)30305-0/abstract)

---

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias