

Manifestaciones cardíacas en once pacientes con enfermedad de Fabry

ANTONIO MICHREF¹, NICOLÁS GULLONE¹, HERNÁN AMARTINO², NÉSTOR CHAMOLE²

RESUMEN

Introducción

La enfermedad de Fabry es una enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, producida por la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A, que produce un cúmulo intralisosomal de esfingolípidos en las células endoteliales, periteliales y musculares lisas del sistema vascular. La enfermedad se presenta como un trastorno multisistémico con compromiso especialmente del riñón, el corazón y el sistema nervioso central. Se ha descrito una variante cardíaca con manifestaciones limitadas solamente al corazón.

Objetivos

Presentar el comienzo temprano y la alta frecuencia de anomalías cardíacas encontradas en 11 casos.

Material y métodos

En todos los pacientes se realizaron exámenes clínicos y cardiológicos (incluidos ECG y ECO), laboratorio de rutina, dosajes enzimáticos y estudios moleculares.

Resultados

Los principales hallazgos fueron: intervalo PR corto: 1 paciente, WPW: 1; criterios ECG de HVI: 8; espesor aumentado del VI: 6; dilatación AI: 4, dilatación VI: 1; patrón restrictivo: 4; relajación prolongada: 1, insuficiencia mitral leve: 3 e insuficiencia tricuspídea leve: 1. El estudio genético molecular mostró una mutación puntual en nueve pacientes y una delección en los restantes.

Conclusiones

La enfermedad de Fabry es una patología grave, progresiva, que deteriora la calidad de vida y lleva a una muerte temprana. El compromiso cardíaco está presente en todos nuestros pacientes, especialmente la miocardiopatía, que aumenta su gravedad con el tiempo. Los pacientes mayores muestran las alteraciones más severas.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72:445-453.

Recibido: 5/2004

Aceptado: 8/2004

Dirección para separatas:

Gallo 1560 - 3° "D" - (1425)

Buenos Aires

Tel. 4825-8639/6447

Fax: 4826-9246

e-mail: amichref@intramed.net.ar

Palabras clave

> Enfermedad de Fabry - Miocardiopatía hipertrófica - Terapia de reemplazo enzimático

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) es una patología genética producida por la deficiencia de alfa-galactosidasa A (α -gal A). Su herencia está ligada al cromosoma X, por lo que es padecida por todos los varones (hemigigotos: HCT) y aproximadamente la mitad de las mujeres portadoras de la mutación (heterocigotas: HTC).

Es panétnica, con una prevalencia de 1:40.000-60.000, (1) y sus manifestaciones se deben principalmente al depósito del glucolípido globotriaosilceramida (GL-3) en los lisosomas de las células de todos los te-

jidos, especialmente epiteliales de los glomérulos y los túbulos renales, neuronas de los ganglios de las raíces espinales dorsales y del sistema nervioso autónomo, cardiomiocitos y endoteliales, periteliales y musculares lisas del sistema vascular, incluidos los fibroblastos valvulares cardíacos y epiteliales bronquiales. (2)

En la forma clásica de la enfermedad (HMC), el depósito de GL-3 produce disfunción endotelial, altera la reactividad y estrecha la luz vascular, lo cual, junto con la hipertrofia de los tejidos y órganos afectados, conduce a alteraciones funcionales multisistémicas progresivas que comprometen especialmente

Fuente de apoyo: Parte de los estudios realizados fueron solventados por Genzyme de Argentina.

¹ Hospital Sirio-Libanés, Buenos Aires

² Laboratorio de Neuroquímica, Buenos Aires

el sistema nervioso, los riñones y el corazón. Sin diálisis o trasplante renal, estos pacientes fallecían a una edad promedio de 40 años. (1) Las HTC presentan una sintomatología similar, aunque de inicio más tardío y mayor expectativa de vida. (3)

Se ha descrito una “variante cardíaca” de la EF, (4) con manifestaciones predominantes a ese nivel y ausencia de compromiso de otros órganos o compromiso mínimo, con actividad residual de α -gal A mayor que en la forma clásica.

En la Tabla 1 se detallan los signos y los síntomas de la EF a través del tiempo. Si bien las manifestaciones clínicas son tempranas, la atribución errónea de éstas a otras patologías retarda el diagnóstico, cuando la enfermedad está avanzada. (1)

El diagnóstico de los HMC se confirma por la demostración de actividad deficiente de α -gal A en el plasma, leucocitos de sangre periférica o cultivo de fibroblastos. (5) También es posible el diagnóstico prenatal, mediante estudio enzimático o molecular de vellosidades coriónicas o cultivo de células amnióticas. El diagnóstico en gotas de sangre seca en papel de filtro se facilita en zonas que no cuentan con laboratorios especializados. (6) Como en las HTC los niveles enzimáticos pueden ser normales, el diagnóstico requiere la demostración de la mutación específica.

La introducción reciente de la terapia de reemplazo enzimático (TRE), mediante la administración de α -gal A recombinante, ha modificado sustancialmente

ABREVIATURAS

- ECG Electrocardiograma
- ECO Ecocardiograma
- EF Enfermedad de Fabry
- HCT Hemicigoto
- HTA Hipertensión arterial
- HTC Heterocigota
- IMC Índice de masa corporal
- MCH Miocardiopatía hipertrófica
- TRE Terapia de reemplazo enzimático
- WPW Síndrome de Wolff-Parkinson-White

la evolución de esta grave enfermedad, con resultados alentadores en la calidad de vida y remisión de las alteraciones bioquímicas y estructurales.

Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de presentar los hallazgos cardíacos de 6 pacientes HMC y 5 HTC con EF, destacar la alta incidencia y la aparición precoz de esas alteraciones y discutir algunas hipótesis sobre su mecanismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 6 pacientes hemicigotos (varones) con edad media de 23,5 años (rango 20-32) y 5 heterocigotas (mujeres) con edad media de 50,6 años (rango 46-57).

Se obtuvo una historia clínica detallada y se realizó un examen físico clínico, cardiológico y de otras especialidades

Tabla 1
Manifestaciones más comunes de la EF

Etapas de la vida	Signo o síntoma	Suelen atribuirse a
Niñez	Acroparestesias	Artritis reumatoidea o juvenil
	Crisis dolorosas incapacitantes (“crisis Fabry”)	Neurosis. Simulación. “Dolores del crecimiento”. Eritromialgia
Adolescencia	Fiebre recurrente con VSG elevada	Fiebre reumática
	Angioqueratomas	Lupus, petequias
	Hipohidrosis o anhidrosis	
	Intolerancia al frío o el calor	Síndrome de Raynaud
	Dismorfismo facial	Acromegalia
Adulthood	Intolerancia al ejercicio	
	Dificultades en la escuela y la vida social	
	Proteinuria leve y GL-3 en el sedimento urinario	Apendicitis, cólicos
	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea	Cataratas de otro origen
Muerte precoz	Opacidad corneana, “catarata Fabry”	
	Edema palpebral y linfedema	
	Disfunción renal con hipertensión arterial, que progresa a la insuficiencia renal terminal	
	Dificultad en el trabajo, aislamiento, depresión, suicidio	
	Arritmias cardíacas, trastornos de la conducción, angor, insuficiencia coronaria	Enfermedad coronaria aterosclerótica
Muerte precoz	Hipertrofia miocárdica, alteraciones valvulares y de la raíz aórtica, insuficiencia cardíaca	Miocardiopatía familiar o idiopática
	AIT y ACV con hemiplejía y hemianestesia	Esclerosis múltiple
Muerte precoz	Enfermedad pulmonar obstructiva	

(nefrología, neurología, dermatología, oftalmología, genética), radiología, laboratorio de rutina y para determinar función renal, dosaje de α -gal A en leucocitos periféricos y estudio molecular y genético.

Se realizaron ECG de 12 derivaciones, en los que se midieron los parámetros que se consignan en la Tabla 3 y la presencia de bloqueos fasciculares y arritmias. Consideramos valores normales los establecidos por los autores de esos índices y aceptados actualmente en cardiología. (7-9)

Por ECO, según recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, (10) se midieron y se evaluaron los parámetros también consignados en la Tabla 3.

A la paciente con insuficiencia coronaria y cardíaca izquierda (IV) se le realizó además ergometría, ECG de 24 horas 3 canales, perfusión miocárdica basal y con dipiridamol y determinaciones *gated* SPECT, coronariografía por tomografía *multislice* con contraste.

Las determinaciones precedentes fueron realizadas por distintos profesionales, que no conocían los resultados de los otros estudios.

Como grupo control, para evaluación de los ECG y ECO, estudiamos igual número de personas sanas, similares en cuanto a edades, sexo e índice de masa corporal de los pacientes.

RESULTADOS

En la Tabla 2 se presentan los datos demográficos y los hallazgos no cardiológicos. Los valores anormales electrocardiográficos y ecocardiográficos se detallan en la Tabla 3.

En los pacientes A, B, C, D y E y sus correspondientes madres (I, III, IV y V) se encontró una mutación puntual en el exón 7 (1244T>C), que implica el cambio de una leucina por prolina (Leu415Pro) en la proteína de la α -gal A. En el paciente F y su madre (II) se identificó una delección de los nucleótidos 431 al 442 y 448 al 459 en el exón 3 del gen de la α -gal A, que transforma al codón 159 en un codón de paro y permite suponer una repercusión mayor en la actividad enzimática que la producida por la mutación puntual.

Hemicigotos. Ninguno tenía factores de riesgo y no refirieron antecedentes, signos o síntomas de patología cardiovascular. El paciente F tenía BIRD, insuficiencia renal, con urea, creatinina y proteinuria de 24 horas elevadas. Los demás datos de laboratorio de este paciente y los otros 5, junto con las radiografías de tórax y los exámenes clínicos cardiológicos no revelaron patología.

Los parámetros ECG y ECO anormales se consignan en la Tabla 3. En la discusión se comparan con los de otros autores.

Heterocigotas. Las pacientes I, II y V no refirieron antecedentes, signos ni síntomas de enfermedad cardiovascular y sus exámenes cardiológicos no evidenciaron patología. Los datos de laboratorio mostraron microalbuminuria elevada en las pacientes II, III, IV y V, mientras que la III presentó además elevación de la glucemia, uremia, creatininemia, trigliceridemia,

Tabla 2
Datos demográficos y hallazgos no cardiológicos (HMC varones y HTC mujeres)

	Hemicigotos (n=6)	Heterocigotas (n=5)
Edad (años); media (rango)	23,5 (20-32)	50,6 (46-57)
Índice de masa corporal; media (rango)	21,3 (20-23)	29,2 (22-45)
Edad de aparición del primer síntoma; media años (rango)	5,9 (5-8)	NE
Edad al diagnóstico; media años (rango)	16,5 (11-20)	NE
Desfase en el diagnóstico; media años (rango)	10,8 (6-15)	NE
Diagnóstico realizado por		
neurólogo	2/6	0/5
dermatólogo	3/6	3/5
genetista	1/6	2/5
Actividad α -gal A en leucocitos (rango)*	0,6 - 1,9	14,1 - 33,8
Dosaje de GL-3 en plasma (rango)**	7,8 - 19,7	NE
Dismorfismo facial	3/6	0/5
Dolor / acroparestesias	6/6	2/5
Trastornos de la sudoración	6/6	0/5
Angioqueratomas	5/6	4/5
Tortuosidad vascular en la conjuntiva	1/6	0/5
Tortuosidad vascular en la retina	4/6	1/5
Opacidades en la córnea	3/6	3/5
Opacidades en el cristalino	2/6	0/5
Edema palpebral intermitente	1/6	0/5
Compromiso del sistema nervioso central	0/6	0/5
Crisis gastrointestinales	5/6	0/5
Insuficiencia renal	1/6	0/5
Proteinuria	1/6	1/5
Díalisis renal	0/6	0/5

* nanomol/hora/mg de proteína; normal 30,5 - 57,7

** μ g/ml de plasma; controles normales < 4,5

NE: no estudiado.

proteinuria de 24 horas, glucosuria y disminución de la *clearance* de creatinina.

La paciente I padece hipotiroidismo, tratado con levotiroxina, y su ECG mostró imagen de BIRD (que también tenía la paciente IV), en tanto que todos los demás parámetros ECG y ECO se encontraban dentro de lo normal. Las otras 4 pacientes exhibían las alteraciones ECG y ECO que se observan en la Tabla 3. La paciente II tenía además imagen de WPW y extrasistolia supraventricular, mientras que la paciente V tenía esbozo de onda delta, extrasistolia supraventricular e imagen de BIRD.

La paciente III refirió antecedente de HTA (controlada con 25 mg/d de atenolol), hipotiroidismo y diabetes II (tratados con levotiroxina y glibenclamida). En el examen evidenció obesidad pronunciada (IMC 45), hepatomegalia leve, sin signos de insuficiencia cardíaca.

Finalmente, la paciente IV, de 50 años, comenzó con disnea al esfuerzo a los 42, que a los 45 se hizo de reposo y se acompañó de angor, por lo que fue estudiada hemodinámicamente, con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica con coronarias normales y se medicó con atenolol. Dos años más tarde, una ergometría y un estudio de perfusión miocárdica con talio no evidenciaron alteraciones isquémicas. A los 49 fue internada con diagnóstico de edema agudo de pulmón y angor: su ECG mostró HVI, BIRD, descenso del ST de 3 mm con T negativa y enzimas normales; la ergometría fue positiva por angor y descenso del ST y el estudio de perfusión con talio mostró una pequeña área hipocaptante apical, dudosa de isquemia. Siguió medicada con atenolol, a lo que se agregó AAS y alprazolam. Actualmente está con disnea y angor a los esfuerzos habituales, con ECG y ergometría similares a los anteriores. El ECG de 24 horas (3 canales) mostró 5 extrasístoles ventriculares en 24 horas, monomorfas, extrasistolia supraventricular frecuente (16,9/h), sin modificaciones del ST-T, aun cuando refirió angor y disnea. El estudio de perfusión con dipiridamol no evidenció cambios y la coronariografía no invasiva por tomografía *multislice* mostró arterias coronarias de calibre moderado, sin lesiones significativas, con sus porciones distales y ramas colaterales que se adelgazan notablemente (Figura 1).

Ninguno de los once pacientes presentó signos ecocardiográficos de disfunción sistólica.

DISCUSIÓN

El compromiso cardiovascular en la EF resulta de la afectación simultánea de distintos componentes del sistema.

La hipertrofia celular, la disfunción endotelial y un estado protrombótico (11) favorecen la obstrucción vascular con isquemia y necrosis, lo cual es agravado en el corazón por la hipertrofia miocárdica, que disminuye la densidad capilar en relación con la masa



Fig. 1. Angiografía coronaria no invasiva de la paciente IV (ver texto).

cardíaca, y suele manifestarse, al igual que en la miocardiopatía hipertrófica (MCH), con coronarias sin obstrucciones significativas, aunque de calibre reducido (como en nuestra paciente IV, Figura 1). Esto fue corroborado por Ferrans y colaboradores (12) mediante autopsia, que lo relacionan, junto con los mecanismos ya descritos y luego de una revisión de trabajos previos, con la presencia de macroglobulinas y crioglobulinas, detectadas en pacientes con EF.

Iwanochko y colaboradores (13) demostraron anomalías significativas en el flujo arterial braquial mediado por dilatación endotelio-dependiente e independiente, lo cual se correlacionó con las anomalías del llenado diastólico de esos pacientes.

La HTA se observó con más frecuencia en los pacientes con falla renal (14) y raramente es de gran magnitud. (12) Sólo una paciente nuestra (III) tuvo HTA (controlada con 25 mg/d de atenolol), pero era muy obesa, diabética y con insuficiencia renal.

Las válvulas cardíacas suelen presentar engrosamiento y disfunción, especialmente la mitral, y menos la aórtica, que puede acompañarse de dilatación de la raíz del vaso. Algunos autores relatan porcentajes altos de prolapso valvular mitral, mientras que otros (entre los que nos incluimos) no lo han corroborado. Sí hemos observado insuficiencias mitrales leves en un paciente HMC y 2 HTC y tricuspídea en otro HMC. Este paciente tenía además signos ECG de sobrecarga ventricular derecha y PPS de 30 mm Hg, sugestivo de compromiso pulmonar de la EF, con sobrecarga de su árbol vascular.

En la EF son frecuentes la bradicardia y la arritmia sinusal, que presentaron 2 HMC (no medicados) y una HTC (que recibía 50 mg de atenolol) en nuestra serie. También se han descrito intervalo PR corto y síndrome de WPW, que observamos en un paciente HMC y otra HTC, respectivamente. Se han comunicado bloqueos auriculoventriculares y fasciculares de distinto grado (en nuestros pacientes observamos BIRD en un HMC y 2 HTC), arritmias ventriculares (paciente IV) y supraventriculares (II y V) de variada magnitud, incluido, en las ventriculares, Lown clase III-IVa. (15) Se han observado además taquicardias paroxísticas supraventriculares, probablemente facilitadas por la presencia de preexcitación, la cual se observa en personas jóvenes, mientras que los bloqueos AV se presentan en mayores. La fibrilación auricular y la extrasistolia ventricular y supraventricular estarían facilitadas por la isquemia ya descrita y la disfunción e hipertrofia miocárdica. Mediante estudio electrofisiológico de una paciente con PR corto, Pochis y colaboradores (16) concluyen que ello se debe a conducción nodal auriculoventricular aumentada y no a un haz de derivación accesorio.

Estudios anatomopatológicos revelaron depósitos glucolipídicos en prácticamente todas las células musculares auriculares y ventriculares, con mayor densidad en las capas más profundas de las paredes

ventriculares; (12) predominan en la región perinuclear, disminuyen hacia los discos intercalares, desplazan los elementos contráctiles hacia la periferia y aumentan el diámetro de la célula. En la microscopia electrónica, estos cuerpos lipídicos aparecen formando típicas láminas delgadas concéntricas, espaciadas regularmente con una periodicidad de 40 a 50 Å.

La complicación cardíaca es una característica constante de la enfermedad, como se ha visto por los numerosos informes de cardiomegalia, HVI o ambas y por los hallazgos de autopsias y biopsias, los cuales en todos los casos han revelado afectación cardíaca. (12) En apoyo de lo antedicho, Pieroni y colaboradores (15) demostraron que sus 20 pacientes con mutación en el gen de la α -gal A (10 con HVI y 10 sin HVI) tenían disfunción miocárdica por Doppler tisular con velocidades de contracción y relajación reducidas, biopsias miocárdicas positivas para EF y, por cateterismo, presión de fin de diástole del VI incrementada, con coronarias y angiografía VI normales y sin anomalías en la motilidad segmentaria de la pared. En nuestra serie, mediante ECO M tenemos 2 pacientes HMC y 4 HTC con espesor del septum y la pared del VI aumentados (en forma asimétrica la paciente II, que además tenía hipocinesia del segmento basal anterior y posterior del SIV). Por Doppler observamos patrón restrictivo en 4 HMC y de relajación prolongada en una HTC. El IMVI estaba aumentado en todas las HTC (aunque en el límite en la paciente I) y en un HMC.

En lo que respecta al ECG, los índices, los puntajes y los productos conocidos fueron establecidos en pacientes con sobrecargas de presión y/o volumen. En la EF no se ha demostrado ninguno de estos mecanismos y el primer trabajo que correlacionó esos valores con el IMVI y la HVI ecocardiográfica en esa patología fue el de Kampmann y colaboradores, (17) quienes demostraron que, de los parámetros estudiados, el producto amplitud/duración de 12 derivaciones fue el más útil para describir la severidad de la hipertrofia en pacientes con EF. Estos hallazgos concuerdan con los nuestros: todos los pacientes, salvo una HTC (I) tenían la Σ QRS 12 o el P Σ QRS 12 aumentados; el índice de Sokolow le sigue en sensibilidad en nuestra casuística: 4 HMC y 3 HTC lo tenían elevado. Frente a estos resultados, se podría especular que en la EF, y a medida que avanza la edad (y por consiguiente la enfermedad), aumenta la Σ QRS 12, luego su producto, seguido por aumento del índice de Sokolow, del puntaje de Romhilt-Estes, del índice de Gubner-Ungerleider y finalmente del índice y producto de Cornell.

La afectación miocárdica de la EF se ha clasificado en los tres tipos de miocardiopatías: restrictiva, hipertrófica y dilatada (9) y tradicionalmente se consideró "seudohipertrofia" (7) en el supuesto de que se debe exclusivamente al depósito de sustancias y no a una hipertrofia celular verdadera con aumento de los elementos contráctiles, concepto que se ha retomado

en el reciente Documento de Consenso sobre Miocardiopatía Hipertrofica. (18) Sin embargo, varios autores que han estudiado la EF coinciden en que el solo depósito de glucoesfingolípidos no explica la magnitud de la hipertrofia hallada, ya que en ningún caso sobrepasa el 2% de la masa miocárdica. Esto es válido tanto para la pared arterial, (19) donde se proponen como mecanismos adicionales los efectos de los glucoesfingolípidos sobre el crecimiento de la célula muscular lisa y la producción de matriz extracelular, como para el miocardio (14, 15, 17, 20-23). En este caso se han postulado diversos mecanismos: a) niveles elevados de endotelina-1 (21), b) los esfingolípidos inducirían hipertrofia, fibrosis, apoptosis (22), c) los incrementos de proteínas contráctiles, volumen celular y endotelina-1 podrían desorganizar la arquitectura miocárdica (23), d) lo anterior produciría además, por acción trófica o inmunológica, fibrosis intersticial y la hipertrofia ocurre para superar esa desorganización estructural (17), e) además del cúmulo de GL-3, puede haber desregulación en la biosíntesis gluco-lipídica y otras vías celulares y otros esfingolípidos que imitan la función biológica de las citocinas, factores de crecimiento y moléculas que acentúan la transmisión de señales podrían actuar como segundos mensajeros y potenciar la hipertrofia del miocardio (14), f) finalmente, y a semejanza con la miocardiopatía hipertrofica (MCH) con afectación sarcomérica, en la EF habría una interferencia funcional con el ciclo relajación/contracción de los sarcómeros normales, con hipertrofia celular secundaria y velocidades de contracción y relajación reducidas por Doppler tisular con mutación del gen de α -gal A, tengan o no hipertrofia miocárdica. (15)

La hipertrofia miocárdica en la EF tiene mayor semejanza con la MCH clásica que con las infiltrativas. De éstas se diferencia fundamentalmente por el alto voltaje electrocardiográfico y la falta de relación entre la magnitud del depósito intracelular y el grado de hipertrofia y disfunción miocárdica. De la MCH sólo se diferencia por el depósito de material intracelular y la herencia recesiva, aunque este último concepto es cuestionado actualmente, (22) dado que los últimos trabajos muestran afectación en todas las portadoras de la mutación. Las semejanzas entre EF y MCH son mayores: ambas son familiares y hereditarias; muestran un patrón ECG y ECO similar; presencia de arritmias, predominio de la forma no obstructiva sobre la obstructiva, localización de las células más afectadas en la profundidad de la pared muscular y una evolución de la disfunción miocárdica idéntica: inicialmente diastólica, evidenciada por el patrón restrictivo, con aumento de la presión de fin de diástole, seguido de hipertrofia, agrandamiento auricular y luego ventricular izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva. En la Figura 2 se pueden observar los trazados casi idénticos entre sí y con los que se presentan en la MCH de cuatro de nuestras cinco pacientes HTC, con

cuadros clínicos distintos, que tienen en común sólo la mutación del gen de la α -gal A.

La semejanza entre ambas entidades es tal que sin el estudio genético y la presencia de síntomas típicos extracardíacos de la EF, es imposible diferenciarlas por el examen clínico, radiológico, ECG y ECO. Es así como diversos autores encontraron entre sus pacientes varones mayores de 40 años con hipertrofia miocárdica, descartando los portadores de HTA y valvulopatías, 8,6% (24), 6,3% (25) y 10% (22) de pacientes con EF, diagnosticados por los bajos niveles de α -gal A los dos primeros y biopsia miocárdica el tercero. Nakao y colaboradores (24) tomaron 13 mm como espesor mínimo de pared o septum para diagnosticar HVI, Sachdev y colaboradores (25) consideraron 14 mm y Beer y colaboradores (22) no mencionan el valor de corte adoptado. De estos datos surge: a) un número considerable de pacientes con diagnóstico presuntivo de MCH en realidad tienen EF, b) esta enfermedad está subdiagnosticada y c) su prevalencia real es mayor que la que se acepta actualmente.

La TRE, aprobada en Europa y los Estados Unidos, ha demostrado a partir de 2001 resultados alentadores en cuanto a la mejoría o reversión de los síntomas y los signos de la enfermedad y a la depuración tisular y de los fluidos corporales de esfingolípidos (26, 27), lo cual hace ahora más importante el diagnóstico de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La EF es una enfermedad debilitante y grave, progresiva, que incapacita y lleva a la muerte temprana de los pacientes. La afectación cardíaca está presente en prácticamente todos los pacientes, según los últimos estudios, y su gravedad aumenta con el transcurso del tiempo. En nuestra experiencia detectamos mediante ECG y ECO alteraciones cardíacas precoces. Las mujeres portadoras se afectan en la misma medida y gravedad que los varones HMC, aunque a mayor edad, por lo que actualmente se cuestiona el carácter recesivo de la enfermedad. A pesar de lo anterior, casi nunca es diagnosticada por los cardiólogos: los 20 pacientes de Senechal y colaboradores y los 11 de nuestra serie fueron diagnosticados por otros especialistas.

Un porcentaje alto (6,3 a 10%) de las MCH han demostrado ser EF, dato importante para tener en cuenta, ya que con la TRE ese porcentaje de MCH ahora tiene tratamiento etiológico.

Por lo anteriormente expuesto, consideramos conveniente investigar EF en: a) pacientes con los signos o los síntomas detallados en la Tabla 1, b) en los pacientes con hipertrofia miocárdica, que reúnan criterios de miocardiopatía hipertrofica, sin HTA, valvulopatías o cardiopatías congénitas, en especial varones mayores de 40 años, c) en los familiares de los pacientes a) y b) en los que se confirma el diagnóstico de EF.

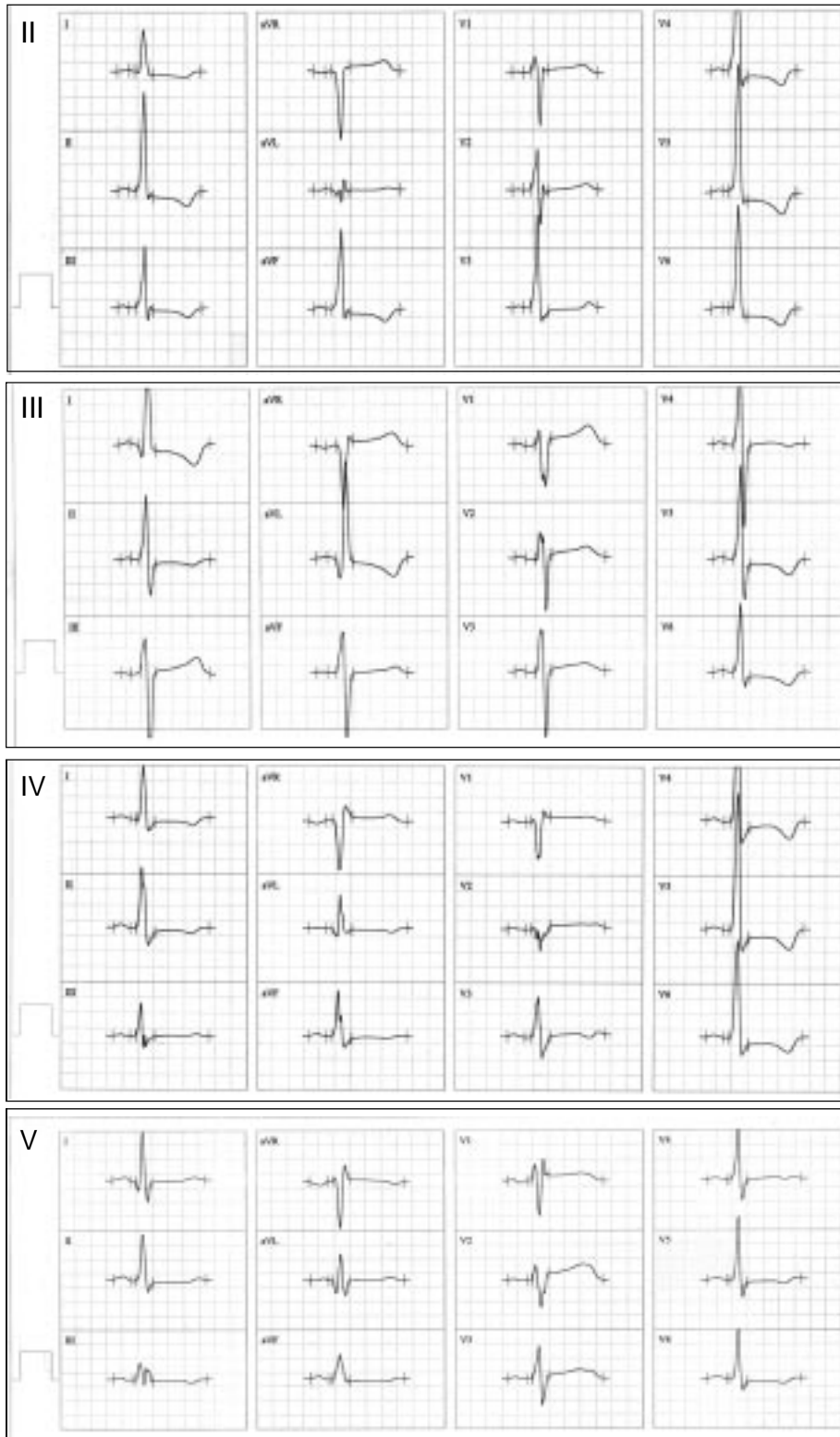


Fig. 2. Trazados ECG de las pacientes II, III, IV y V (a 50 mm/seg)

SUMMARY

Cardiac manifestations in eleven patients with Fabry disease

Introduction

Fabry disease is an X-linked lysosomal disorder caused by a deficiency of α -galactosidase-A enzyme which leads

to progressive lysosomal accumulation of glycosphingolipids in endothelial, perithelial and smooth-muscle vascular system cells. The disease produces a multi-system disorder, with clinical involvement of the kidneys, the heart and CNS. A "cardiac variant" whose manifestations are limited to the heart has been described.

Study Objective

To register the early onset and high frequency of heart abnormalities found in 11 patients with Fabry disease.

Research design and methods

Complete clinical and cardiac examination (including ECG, ECO), routine lab, enzymatic assays and molecular studies were performed in all patients.

Results

The main findings were: short PQ interval: 1 patient; WPW: 1; electrocardiographic LVH: 8; increased LV thickness: 6; left atrial dilatation: 4; left ventricular dilatation: 1; restrictive pattern: 4; prolonged relaxation: 1; mild mitral regurgitation: 3 and mild tricuspid regurgitation: 1. The molecular studies showed an isolated mutation in 9 cases and a deletion of the α -galactosidase gene in the others.

Conclusions

Fabry disease is a severe and progressive disorder that produces an important quality of life deterioration and early death in the affected individuals. Cardiac compromise was present in all of our patients, especially as time-evolving hypertrophic cardiomyopathy. Symptoms were more severe in older patients. Undiagnosed Fabry disease was found in 6.3% to 10% of hypertrophic cardiomyopathies.

The recently introduced enzymatic replacement therapy has shown to be safe and to reverse the pathogenesis of major clinical manifestations, improving the quality of life and early death index in these patients.

Keywords: Fabry disease - Cardiomyopathy - hypertrophic

BIBLIOGRAFÍA

- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-46.
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beauder AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38:769-75.
- Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395-9.
- Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotas and heterozygotas. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973;81:157-71.
- Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308:195-6.
- Braunwald E. *Tratado de cardiología*. 4^a ed. Madrid: Interamericana y McGraw-Hill; 1993.
- Elizari MV, Chiale PA, Acunzo RS, Aldáriz AE, Antzelevitch C,

Brugada J y col. *Arritmias cardíacas*. Buenos Aires: Propulsora Literaria; 1999.

- Acunzo R, Akhtar M, Bertolasi CA, Barrero C, Gimeno G, Liniado G, Mauro V y col. *Cardiología 2000*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-8.
- DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, Brown E, Boutiere B, Altarescu G, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000;47:229-33.
- Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol* 1969;24:95-110.
- Iwanochko RM, Wherrett J, Siu S, Merchant N, Provost Y, Heeny T, et al. Abnormal endothelial-dependent and -independent flow-mediated dilation in a group of patients with Fabry disease: a possible relationship with abnormalities of diastolic filling. *Acta Pædiatr* 2002;Suppl 439:129.
- Senéchal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous males patients. *Clin Genet* 2003;63:46-52.
- Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
- Pochis WT, Litzow JT, King BJ, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994;74:203-204.
- Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, Wenzel A, Kampmann R, Whybra C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in Fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Pædiatr* 2002;Suppl 439:21-7.
- ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1-27.
- Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, Lidove O, Grunfeld JP y Germain DP. Arterial remodeling in Fabry disease. *Acta Pædiatr* 2002;Suppl 439:62-6.
- Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139:1101-8.
- Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, Beck M, Dietz R, Osterziel KJ. The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol* 2002;91:786-95.
- Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, Hort W, Kuhn H. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Z Kardiol* 2002;91:992-1002.
- Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S147-9.
- Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288-93.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105: 1407-11.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-9.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.