



## COMUNICACIÓN CLÍNICA

### Varón de 17 años con hipertrofia ventricular izquierda: quien no sabe lo que busca, no entiende lo que encuentra

A 17-year-old male with left ventricular hypertrophy: He who does not know what he is searching for will not understand what he finds

A. Arévalo<sup>a,\*</sup>, S. Rivera<sup>a</sup>, J. de la Cruz<sup>a</sup>, R. Barriales<sup>b</sup> y L. Montserrat<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Unidad de Miocardiopatías, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

Recibido el 26 de enero de 2011; aceptado el 14 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 4 de mayo de 2011

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo heterogéneo que forman parte de las denominadas «enfermedades raras», entidades en ocasiones poco conocidas por los profesionales sanitarios. Afectan a múltiples órganos y sistemas por lo que requieren de un enfoque multidisciplinar y una evaluación integral, y aquí es donde juega un papel muy importante el internista. Aunque muchas de ellas se manifiestan en la infancia, algunos pacientes pueden llegar a la edad adulta sin haberse establecido un diagnóstico, de ahí la importancia de que conozcamos estas patologías.

Dentro de ellas se encuentra la enfermedad de Fabry cuyo diagnóstico es habitualmente tardío por su baja sospecha clínica. Además, el tratamiento precoz de esta entidad puede llegar a frenar su desarrollo que es habitualmente fatal.

Presentamos el caso de un paciente cuyo diagnóstico se demoró más de 13 años.

## Caso clínico

Varón de 17 años sin alergias a medicamentos ni hábitos tóxicos. Desde los 4 años de edad tenía dolor en pies y manos asociado a cambios de temperatura, fiebre o con el ejercicio, que le obligaba a llevar sandalias hasta en invierno, e incluso le impedía usar calcetines. Había sido valorado por diferentes especialistas (traumatología, cirugía vascular, alergología e incluso psiquiatría), que no objetivaron patología, siendo diagnosticado finalmente de eritromegalias. En los años 95 y 96 había ingresado en dos ocasiones por episodios de dolor abdominal, vómitos y fiebre, catalogados de gastroenteritis. A lo largo de su vida había acudido en varias ocasiones a urgencias por fiebre sin foco, que se autolimitaba. También tenía episodios previos de artralgias sin artritis, con estudio inmunológico negativo. Asimismo había sido valorado por dermatología por lesiones cutáneas maculo-papulosas atribuidas a angioqueratomas.

En esta ocasión acude a la consulta tras objetivarse en un electrocardiograma realizado por palpitaciones, datos de hipertrofia ventricular izquierda. A la exploración física destacaban tan solo las lesiones cutáneas de coloración rojo oscuro distribuidas por codo derecho, talón, primer dedo de pie y rodilla derecha (fig. 1). Se le realizó un estudio analítico con hemograma y bioquímica completa que fue

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [ana.arevalo.76@gmail.com](mailto:ana.arevalo.76@gmail.com), [ana.arevalo.gomez@sergas.es](mailto:ana.arevalo.gomez@sergas.es) (A. Arévalo).



Figura 1 Lesiones cutáneas de coloración roja.

normal, y un ecocardiograma en el que se objetivó un leve engrosamiento del septo basal posterior de 12,9 cm (fig. 2) que se confirmó mediante resonancia magnética cardiaca. Se biopsiaron las lesiones cutáneas que demostraron la existencia de angioqueratomas. Dada la asociación de estas lesiones y su cardiopatía, con historia de dolor neuropático desde la infancia se planteó la posibilidad de que se tratase de una enfermedad de Fabry, por lo que se solicitó la actividad de alfa-galactosidasa cuyos niveles fueron bajos (0,5 micromoles/l [valores normales 2-11]), y estudio genético en el que se detectó una mutación g9181T>C en el gen GLA, que confirmaron la sospecha clínica. Se solicitó estudio oftalmológico en el que se identificó una córnea verticilata característica. No se detectó deterioro de función renal ni proteinuria y la ecografía abdominal, resonancia magnética cerebral y audiometría fueron normales, con lo que se descartó afectación clínica a estos niveles.

Con la confirmación diagnóstica se inició tratamiento sustitutivo con alfa-galactosidasa i.v. bisemanal, con mejoría clínica y regresión de su cardiopatía.

Se realizó estudio a sus familiares de primer grado. Se detectó la mutación, además de hipertrofia ventricular y proteinuria en la madre la paciente, por lo que se inició también tratamiento sustitutivo.

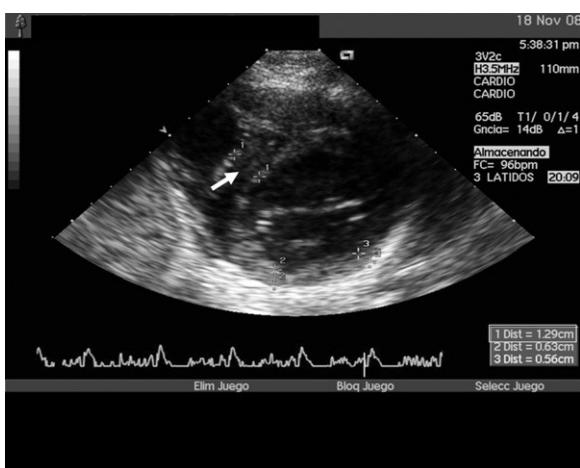


Figura 2 Ecocardiograma. Engrosamiento del septo basal.

## Comentario

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario debido a mutaciones en el gen de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1), que dan lugar a un déficit de su actividad enzimática<sup>1,2</sup>. Esto condiciona el depósito de glicoesfingolípidos neutros (principalmente globotriaosilceramida-Gb3) en los lisosomas de las células endoteliales, periteliales y del músculo liso entre otras y su elevación en plasma, con la consiguiente afectación de diferentes órganos y sistemas.

Esta entidad afecta a ambos性, con mayor expresividad en varones debido al patrón de herencia, aunque las mujeres heterocigotas pueden presentar una sintomatología florida debido probablemente a inactivación del cromosoma X<sup>3</sup>. En los varones pueden existir también variantes atípicas con exclusiva afectación cardíaca<sup>4</sup> o renal<sup>5</sup>.

La incidencia observada en nuestro entorno es de un caso por cada 476.000 habitantes (1:238.000 varones) pero si se tiene en consideración los casos con sintomatología leve y el sexo femenino, la prevalencia es mucho más elevada<sup>1</sup>. Los síntomas suelen comenzar en la infancia o adolescencia, y se manifiestan como dolor en extremidades que se precipita con el estrés, temperaturas extremas o el ejercicio físico (acroparestesias), fiebre o febrícula recurrente, síntomas gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal), dolores osteoarticulares, intolerancia al frío, calor o ejercicio, hipohidrosis, y como manifestaciones cutáneas, angioqueratomas, fundamentalmente en región inguinal, periumbilical y caderas («área del bañador»). Puede existir también retraso en el crecimiento, opacidades corneales como córnea verticilata que no altera la visión, prognatismo y dismorfia facial<sup>1,6</sup>. Con el tiempo en el adulto se produce afectación renal con descenso de la capacidad de concentración urinaria, proteinuria e insuficiencia renal progresiva que lleva a la mayoría de los pacientes a insuficiencia renal terminal. La prevalencia de quistes del seno renal y parapélicos en este grupo de pacientes está aumentada<sup>1,2</sup>. A nivel cardíaco la manifestación más frecuente y generalmente más precoz es la hipertrofia ventricular izquierda, pudiendo existir también alteraciones en la conducción y arritmias, anomalías valvulares e incluso, aunque poco frecuente, enfermedad coronaria<sup>1,7</sup>. A nivel del sistema nervioso central puede manifestarse como enfermedad cerebrovascular precoz, fundamentalmente del territorio posterior, y puede existir ectasia de grandes arterias intracraneales (dolicoectasia). Pueden presentar pérdida de audición (generalmente neurosensorial de alta frecuencia) y síntomas psiquiátricos como depresión, fatiga e ideas autolíticas<sup>2,8</sup>.

Los pacientes con enfermedad de Fabry sin tratamiento presentan una mortalidad incrementada secundaria a enfermedad renal, cerebrovascular o cardiovascular. Según las series, los hombres suelen fallecer entre los 40-50 años y las mujeres alrededor de los 70<sup>1,2</sup>. El diagnóstico se confirma mediante la determinación de los valores de alfa-galactosidasa en leucocitos y/o plasma, que suele ser indetectable en más del 50% de los varones, siendo variable en mujeres portadoras<sup>1,9</sup>, por lo que en estas es obligado el estudio genético (gen Gal). También es necesario en casos de manifestaciones atípicas o aquellos que tienen

niveles residuales de alfa-galactosidasa. La biopsia cutánea y renal pueden demostrar los característicos depósitos de glucolípidos, y, al igual que en otras enfermedades de depósito, pueden identificarse mediante microscopía electrónica estructuras membranosas lameladas denominadas cuerpos de cebra<sup>10</sup>.

En la actualidad es posible un tratamiento de sustitución enzimática con alfa o beta galactosidasa endovenosa bisemanal, aunque se requieren más estudios para determinar su efectividad y su efecto en la mortalidad. Este deberá instaurarse en caso de existir un criterio mayor (dolor neuropático intenso que interfiere con la calidad de vida, proteinuria mayor de 300 mg/24 horas [niños > de 5 mg/kg/d], filtrado glomerular < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, afectación cardíaca, signos clínicos y/o neuroradiológicos de enfermedad cerebrovascular, biopsia renal compatible), o dos criterios menores (hipoacusia o vértigo que interfiere con la calidad de vida, clínica gastrointestinal, astenia intensa o severa que interfiere con las actividades habituales, fiebre con patrón episódico, enfermedad osteoarticular, retraso del crecimiento sin otra causa, microalbuminuria o acroparestesias leves)<sup>1</sup>.

La eficacia del tratamiento depende también del momento en que este se instaure, siendo menos efectivo en fases avanzadas de la enfermedad<sup>2</sup>. Es por ello que el diagnóstico precoz es vital, y por tanto, el conocimiento de esta entidad.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. García de Lorenzo y Mateos, Coord. Guía clínica para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2005. Disponible en: [http://www.sochipe.cl/subidos/catalogo1/docs/er\\_973a.pdf](http://www.sochipe.cl/subidos/catalogo1/docs/er_973a.pdf).
2. Weidemann F, Sommer C, Duning T, Lanzl I, Möhrenschlager M, Naleschinski D, et al. Department-related Tasks and Organ-targeted Therapy in Fabry Disease: An Interdisciplinary Challenge. *Am J Med*. 2010;123:e1-10.
3. 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.
4. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara A, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1995;333:288-93.
5. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*. 2003;64:801-7.
6. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman DP, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138:338.
7. Nagueh SF. Fabry disease. *Heart*. 2003;89:819.
8. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol*. 1996;40:8.
9. Andrade J, Waters PJ, Singh RS, Levin A, Toh BC, Vallance HD, et al. Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:139.
10. Okuda S. Renal involvement in Fabry's disease. *Intern Med*. 2000;39:601.