



CORRESPONDENCIA

Hipertrofia ventricular izquierda severa e insuficiencia renal terminal de etiología incierta: ¿enfermedad de Fabry?

Left ventricular hypertrophy and end-stage renal failure of unknown etiology: Fabry disease?

Sr. Director:

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad de depósito de glicolípidos debida a mutaciones en el gen de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (GLA) situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1), que da lugar a un déficit de su actividad enzimática. Esto condiciona el depósito predominantemente de globotriosilceramida en diferentes tejidos con la consiguiente afectación de distintos órganos y sistemas^{1,2}. Se han identificado más de 400 mutaciones diferentes y la mayoría de las familias tienen mutaciones específicas o «privadas»¹. El paciente hemicigótico suele presentar un fenotipo clásico de la enfermedad con manifestaciones en la infancia y adolescencia como acroparestesias, angioqueratomas, intolerancia al calor/frío o ejercicio, hipohidrosis, alteraciones osteoarticulares, trastornos gastrointestinales y córnea verticilata, pudiendo desarrollar en la edad adulta hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia renal de origen incierto y/o enfermedad cerebrovascular precoz¹. Se han descrito variantes renales² y cardíacas^{3,4} en las que existe afectación tardía limitada a un órgano, algunas de ellas asociadas a mutaciones concretas⁵⁻⁷, aunque en general la correlación fenotipo-genotipo es muy pobre². Presentamos el caso de un paciente con EF con una variante cardiorrenal severa asociada a la mutación g.6177T>A (p.L131Q).

Varón de 46 años, exfumador, diagnosticado a la edad de 23 años de insuficiencia renal progresiva de causa no filiada. Precisó hemodiálisis y posterior trasplante renal de donante cadáver tres años después del diagnóstico. A los 27 años consultó por disnea de esfuerzo, por lo que se realizó ecocardiograma que mostró hipertrofia ventricular izquierda leve atribuida a hipertensión arterial que desarrolló en el curso de su afección renal. A pesar de presentar buen control tensional, 15 años después consultó de nuevo por disnea, en esta ocasión de mínimos esfuerzos asociada a dolor torácico. El ecocardiograma mostró hipertrofia ventri-

cular izquierda concéntrica severa (tabique interventricular de 18 mm, pared posterior de 21 mm). Se realizó estudio genético de despistaje de miocardiopatía hipertrófica objetivándose la mutación g.6177T>A (p.L131Q) en el gen GLA. El paciente negaba historia de acroparestesias, intolerancia a las temperaturas extremas o ejercicio, angioqueratomas u otra afección durante su infancia o adolescencia. Se determinó la actividad enzimática de alfagalactosidasa que se encontraba baja (0,6 μmol/l/h; valor de referencia: 2,2-11,7). Se completó estudio de extensión sin objetivarse otras manifestaciones relevantes. Un hermano debutó con insuficiencia renal progresiva de etiología desconocida a los 33 años, que requirió trasplante renal y padeció una hipertrofia ventricular izquierda severa, falleciendo súbitamente a los 43 años de edad. Las dos hijas del fallecido, de 23 y 24 años presentaban la misma mutación, sin afectación clínica. Tras revisión de la literatura, no se identificaron pacientes portadores de esta mutación.

La mutación g.6177T>A (p.L131Q) en el gen GLA, no descrita previamente, parece relacionarse con la EF. En los varones se asoció a un fenotipo mixto cardiorrenal severo y precoz (a diferencia de lo observado en las variantes cardíacas o renales aisladas)³, sin otras manifestaciones típicas del fenotipo clásico. Las mujeres portadoras de la mutación no presentaban afectación a ningún nivel, probablemente por la naturaleza más heterogénea, con expresividad más variable y más tardía de la enfermedad debido al patrón de herencia². Por el mismo motivo y a pesar de no disponer del estudio genético en el paciente fallecido, se le considera portador de la mutación debido a la presencia de ésta en sus dos hijas y en su hermano.

La presencia de insuficiencia renal e hipertrofia ventricular severa de origen incierto, fundamentalmente si existen antecedentes familiares, deben hacer sospechar EF.

Bibliografía

1. García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. Med Clin (Barc). 2011;137:178-83.
2. 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.
3. 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.
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. Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, Desnick RJ, Fan JQ. Alternative splicing in the alfa-galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am J Hum Genet*. 2002;70:994-1002.
 6. Sawada K, Mizoguchi K, Hishida A, Kaneko E, Koide Y, Nishimura K, et al. Point mutation in the alfa-galactosidase A gene of atypical Fabry disease with only nephropathy. *Clin Nephrol*. 1996;45:289-94.
 7. German DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alfa-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Mol Med*. 2002;8:306-12.

A. Arévalo-Gómez^{a,*}, S. Rivera-García^a,
A. López-Muñiz^b y R. Barriales-Villa^c

^a Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^b Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^c Unidad de Miocardiopatías, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.arevalo.76@gmail.com
(A. Arévalo-Gómez).

doi:10.1016/j.rce.2011.09.003

Investigación clínica de la Medicina Interna española en Europa (1997-2009)

Clinical investigation of Spanish Internal Medicine in Europe (1997-2009)

Sr. Director:

El número de documentos científicos producidos por la Medicina Interna española (período 1997-2003) situaban a España, en el año 2007, en la sexta posición europea¹. Hemos cuantificado la investigación clínica de los internistas españoles comunicada en los 8 congresos de la *European Federation of Internal Medicine* (EFIM) (período 1997-2009). Se analizaron los libros de resúmenes de los 8 congresos EFIM celebrados (Maastricht-1997, Florencia-1999, Edimburgo-2001, Berlín-2003, París-2005, Lisboa-2007, Roma-2008 y Estambul-2009)². Hemos tabulado las comunicaciones orales y los pósters procedentes de España y del resto de los países. Además, se cuantificaron las aportaciones relativas a tres temáticas diferenciadas: riesgo cardiovascular (incluyendo diabetes mellitus), enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y enfermedades infecciosas/infección por VIH. Todas las comunicaciones se examinaron de forma independiente por dos personas y cuando hubo discordancia en el número o temática se discutieron las discrepancias y se alcanzó un acuerdo. Se excluyeron comunicaciones «case report» (menos de tres casos) focalizadas en casos extraordinarios.

En total se examinaron 3.718 comunicaciones, lo que supuso el 62% de las 6.020 aportaciones aceptadas a los 8 congresos EFIM. España fue el país con el mayor número de comunicaciones aceptadas (1.060, 29%). En el Libro de Resúmenes de Roma-08 y en la página web del Congreso de Estambul-09 se omitió el país de procedencia, si bien las españolas pudieron identificarse por el nombre de sus autores. Analizamos la procedencia de las 2.540 de los 5 primeros Congresos (1997-2007). Los países con más de un 5% de comunicaciones fueron: España (756, 30%), Portugal (363, 14%), Francia (283, 11%) y Reino Unido (128, 5%). Un total de 117 comunicaciones (5%) procedían de países

extraeuropeos. La aportación de España a las tres áreas del conocimiento examinadas en los 8 congresos EFIM también fue muy relevante (**tabla 1**).

Estos resultados indican que la aportación científica de la Medicina Interna española a los congresos de la EFIM es muy destacada. Este hecho puede atribuirse a diversos factores. Por ejemplo, el aliento por parte de la Sociedad Española de Medicina interna (SEMI) para constituir grupos de trabajo ha favorecido la interrelación de internistas y la creación de registros de patologías concretas como insuficiencia cardíaca, enfermedad tromboembólica venosa, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, etc., que están cristalizando en fructíferas líneas de investigación y publicaciones³. En el mismo sentido pueden haber actuado la concesión de becas de investigación, el desarrollo de redes temáticas de investigación, la implantación de programas de investigación clínica por parte de diversos organismos autonómicos, etc.

Una limitación importante de este análisis es que la aportación española a los congresos de la EFIM puede no reflejar toda la producción de la Medicina Interna de nuestro país. Es posible que ciertos internistas hayan preferido notificar sus hallazgos en foros distintos a los congresos EFIM. Dos elementos adicionales de reflexión son que las comunicaciones a congresos deberían plasmarse en publicaciones científicas de prestigio y que hemos detectado la práctica ausencia de estudios multicéntricos. A pesar de ello, este análisis muestra la considerable actividad investigativa

Tabla 1 Comunicaciones españolas aceptadas en los 8 congresos de la *European Federation of Internal Medicine* (EFIM) (período 1997-2009)

Área temática	Europa	España
Riesgo cardiovascular	1109	226 (20%)
Enfermedad tromboembólica venosa	142	60 (42%)
Infecciosas/VIH	631	300 (48%)
Total	3718	1060 (29%)