

Enfermedad de Anderson- Fabry

Ignacio Martín Suárez

Unidad Clínica de Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario de Huelva



Hospital Juan Ramón Jiménez
Servicio de Medicina Interna
Unidad de Enfermedades
Autoinmunes



THE BRITISH
JOURNAL OF DERMATOLOGY.

APRIL, 1908.

A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."

BY WILLIAM ANDERSON, F.R.C.S.

It is twenty years ago since the disease now known as Angio-keratoma was first described by Cottle in the *St. George's Hospital Reports* (1878), but the record long escaped notice. A case seen by Crocker in 1845 is mentioned in his work on "Diseases of the Skin." In 1866 and 1889 a number of cases were published independently by Colcott Fox. In 1880 the anatomical seat of the condition was recognized by Mibelli, and further careful and minute observations were added by Fringis in 1891. Since this time many cases have been reported by Dubouché, Tommasoli, Thibierge, Andry, Joseph, Fordyce,† and others.

The disease may be described as a multiple capillary angiectasis, tending to the formation of small tumour-like prominences under the epidermis. It is almost invariably localised to the hands and feet, or both, but occasionally invading other parts of the body. In the hands and feet it is nearly always associated with a tendency to chilblains, and sometimes with more or less local asphyxia, and the superjacent epidermis undergoes a verrucous thickening (whence the name "keratoma"), but the cuticular hypertrophy is absent when the growths affect other parts of the body, and is, therefore, not an essential part of the complaint. It appears to be equally common in

* The case was shown at the Dermatological Society of London in December last, but the notes were held over until they could be published in full.

† *Journal of Cutaneous and Genito-Urinary Diseases*, N.Y., March, 1900. Full bibliographical references will be found in this article.

VOL. X.



Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura
haemorrhagica nodularis (Purpura papu-
losa haemorrhagica Hebrae).

Von

Dr. med. Joh. Fabry in Dortmund.

(Hierzu Tafel VII—X.)

Die im Folgenden mitgetheilte Krankengeschichte, welche wir in letzter Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten, bietet, wie wir glauben, ein nicht geringes Interesse dar, weil der Fall nach genauer Durchsicht der Literatur klinisch als ein Unicus bezeichnet werden muss und ebenso pathologisch-anatomisch. Zugleich aber heben wir uns überhaupt auf ein Gebiet der Dermatosen, welches nach der Eintheilung der verschiedenen zur Hauptgruppe gehörenden Krankheitsbilder, nach der pathologischen Anatomie und endlich nach der Aetiologie ein allerdings viel bebauter, aber keineswegs ausgebautes Feld darstellt.

Es zeigt sich das beispielsweise schon darin, dass selbst die Lehrbücher über Hautkrankheiten, auch die neueren, kaum einen übermässigen Standpunkt einnehmen.

Wenn wir nun etwas weiter ausheben, so erleichtert wir hinsichtlich der Purpura-Erkrankungen am liebsten der Auffassung Schwimmer's in Ziemssen's Handbuch folgen, der 1. Purpura simplex haem., 2. Purpura rheumatica haem., 3. Morbus maculosus Werthöfi und 4. Purpura scorbatica unter ein Genus bringen und als Abarten ein und derselben Erkrankung bezeichnen will. Und zwar aus folgenden Gründen mit Recht.

Einheitlich und allen Affectionen gemeinsam ist die Primärflorescenz, das klinische Charakteristicum, nämlich ein tief dunkelblauer bis braunrother Fleck, der auf Fingerdruck etwas abbläut, aber nicht verschwindet. Petechien, Yibices, Erythemen und Echymonata sind nichts weiter als Bezeich-



Enfermedad de Fabry



1898

1957

Vacuolas cargadas lípidos

1961

Jiménez Díaz: varón en no definida

1963

Contenido de vacuolas: GB3

1965

Ligada al cromosoma X

1967

α galactosidasa A

1989

Secuenciación completa gen xq 22,1

2001

EMA aprueba agalsidasa

REGISTROS: FOS, FR

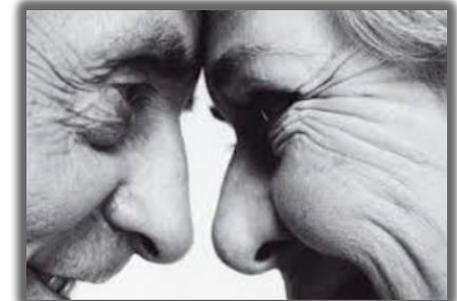


ERT

Respuesta ERT

Seguridad

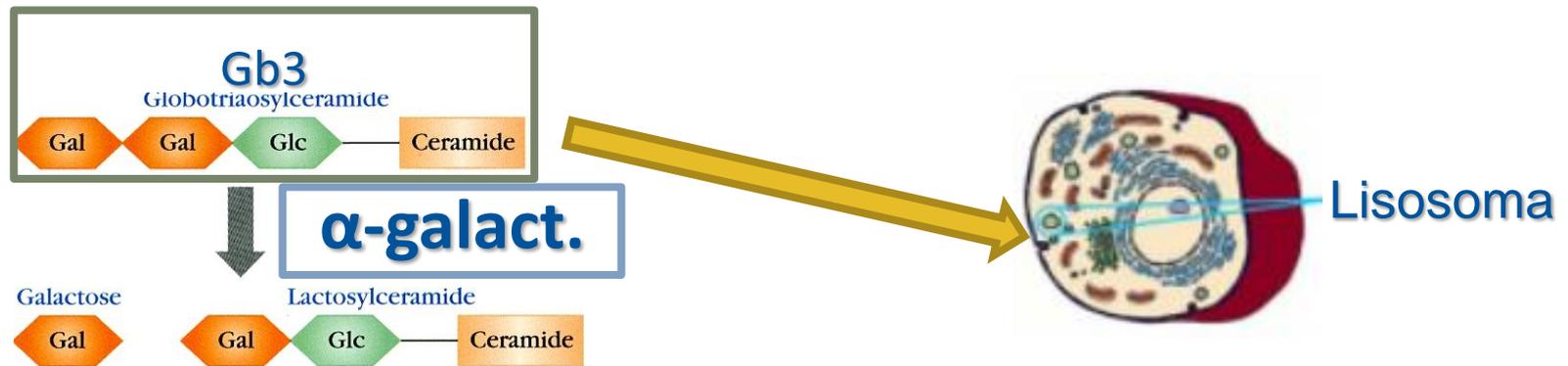
Clínica



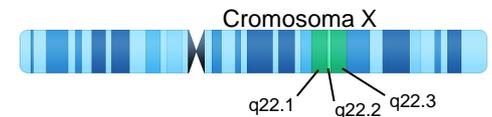
Enfermedad de Fabry

Enfermedad metabólica

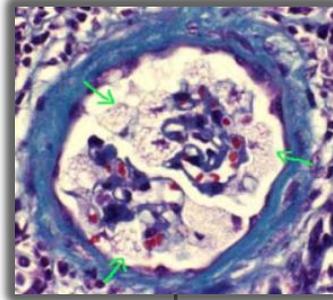
Déficit enzimático



Herencia ligada al X

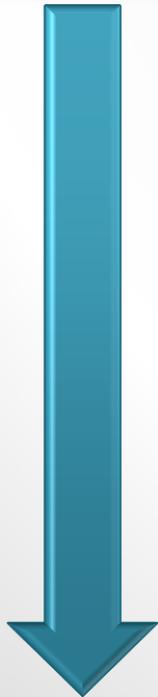


PATOGENIA: Acumulación de esfingolípidos



Acumulación de globotriaosilceramida, Gb₃¹

Acumulación de globotriaosilesfingosina²



Inflamación de tejidos

Metabolismo deficiente

Lesión pequeño vaso

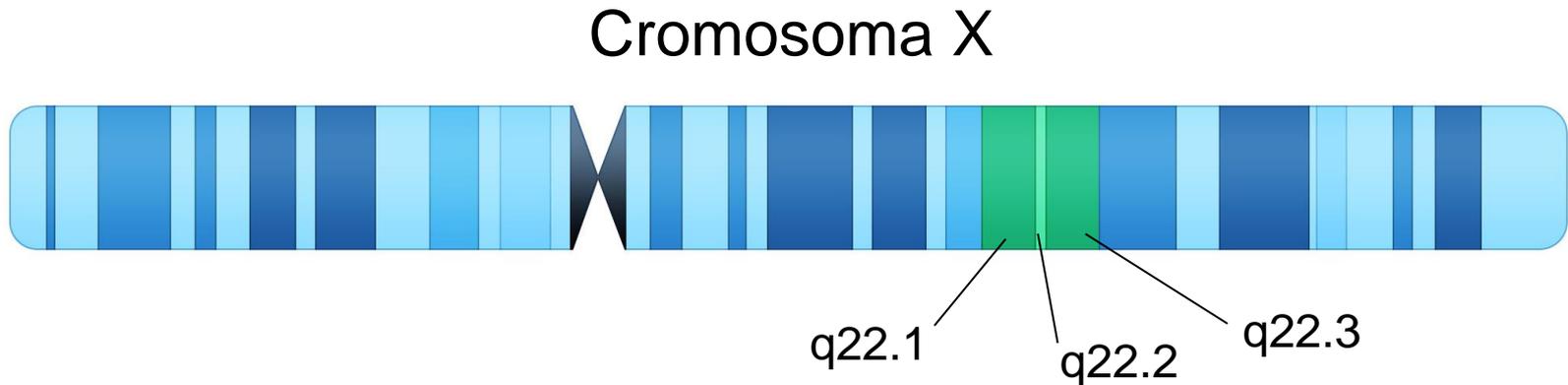
Isquemia tisular

Hipertrofia

Fibrosis

Muerte celular

EL GEN GLA SE ENCUENTRA EN LA POSICIÓN 22 DEL CROMOSOMA X

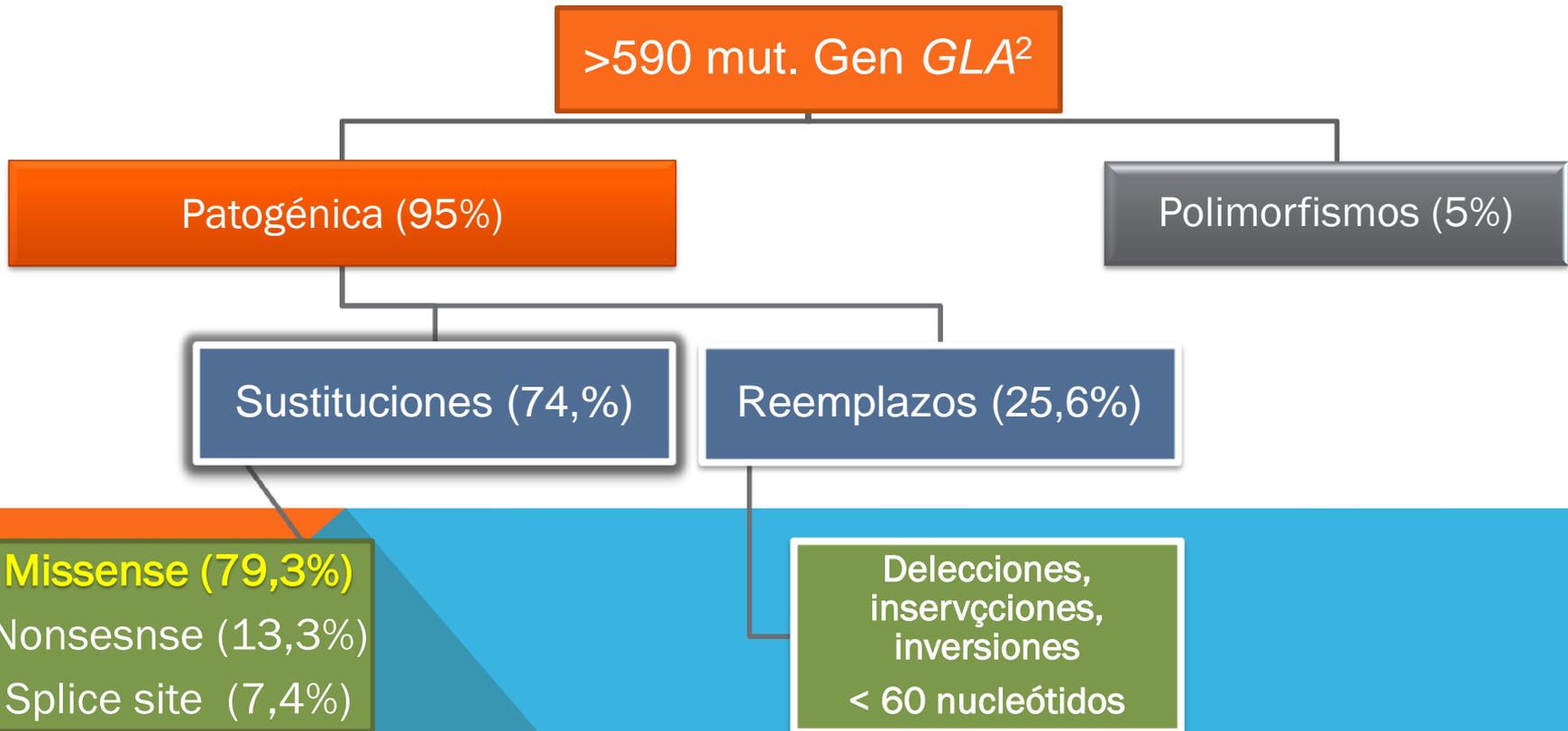


**EN LA ENFERMEDAD DE FABRY, EL GEN GLA ESTÁ AUSENTE
O ES DEFICIENTE (1,2)**

**95% TRANSMITIDA
5% DE NOVO**

MUTACIONES GENÉTICAS EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

>599 MUTACIONES EN EL GEN GLA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY



¹Benjamin 2009;

¿QUIÉN PADECE LA ENFERMEDAD DE FABRY?

Incidencia de la enfermedad de Fabry:

- 1 en 100.000¹
- 1 en 40.000 hombres²

Un estudio reciente de 37.000 neonatos reveló una incidencia de mutaciones:

- 1 en 3.100³

Sólo 1 de 12 mutaciones encontradas se asoció a Fabry clásico



Siempre exhiben síntomas



≤70% exhibe síntomas⁴

**Lionización
↓ Corrección cruzada**

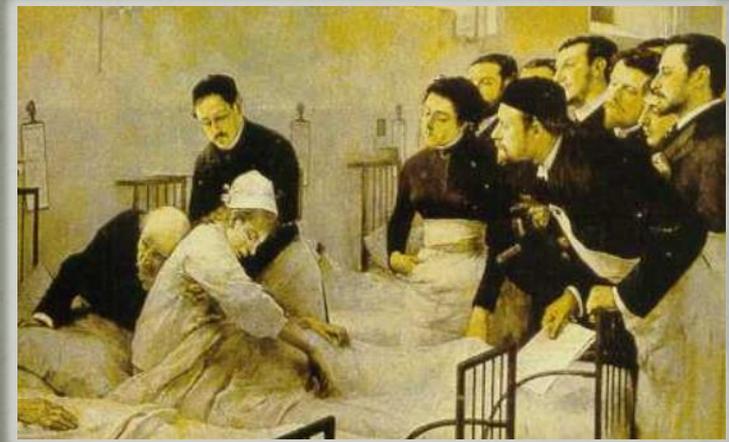


“NIÑO ENFERMO EN
TEMPLO ESCULAPIO”

J.W WATERHOUSE

Realismo 1877

Cínica de la enfermedad de Fabry

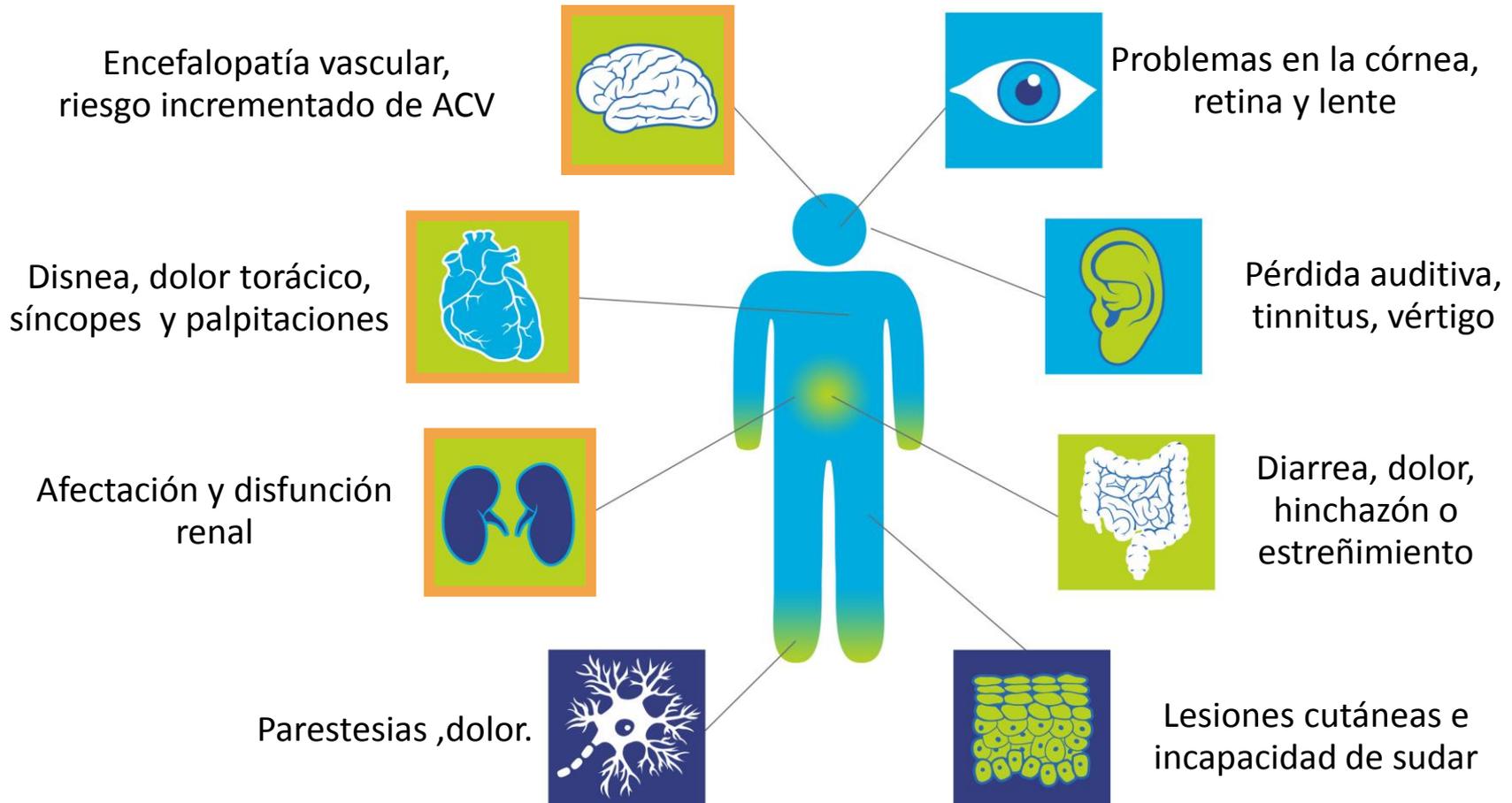


“LA VISITA AL HOSPITAL”

LUIS JIMENEZ DE ARANDA

Realismo 1897

Órganos afectados en la enfermedad de Fabry



Enfermedad sistémica

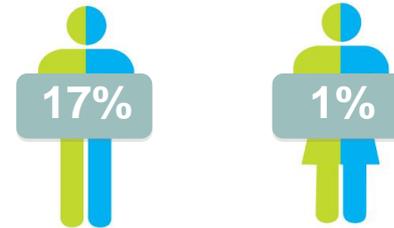
Signos y síntomas

- ▶ Nefropatía de Fabry:¹
 - Proteinuria
 - Síndrome nefrótico
 - Insuficiencia renal crónica
 - (Raro S. nefrítico)
 - Quistes parapiélicos

Manifestación²

- 50% de los pacientes de Fabry experimentan síntomas renales (FOS)

Insuficiencia Renal Terminal en >18 años



- La insuficiencia renal es *una de las causas principales de muerte prematura*.
- *Mortalidad renal significativamente mayor en los hombres*.



CARDIOVASCULAR

Síntomas cardiacos¹

- Disnea
- Dolor torácico
- Palpitaciones
- Síncope

Alteraciones cardiacas¹

- Hipertrofia ventricular izquierda
- Arritmias
- Valvulopatía
- Afectación coronaria

Prevalencia

- Los síntomas cardiacos son comunes en los hombres y las mujeres¹ (>50%)
- La hipertrofia ventricular izquierda es el hallazgo predominante¹
- Las arritmias son relativamente comunes (varones de <18 años)²
- La enfermedad cardiaca es una de las causas de mortalidad más frecuentes³



S.N.CENTRAL

Signos y síntomas¹

- Cefalea
- Vértigo
- ACV
- AIT
- Demencia vascular

2-5% AVC criptogénico < 55 años: FABRY

Manifestación²

| |  |  |
|---------------------------------------|---|---|
| AIT | | |
| Frecuencia (%) | 17 | 6 |
| Edad media para el primera AIT (años) | 40.9 | 43.1 |
| ACV | | |
| Frecuencia (%) | 30 | 14 |
| Edad media para el primer ACV (años) | 41.7 | 44.9 |

S.N.PERIFERICO



Dolor neuropático

Alteración
sensibilidad térmica

Sudoración

- **Acroparestesia:**¹
- **Crónico o episódico (crisis de Fabry)**¹
- *Provocado por:*^{2,3}
 - Cambios de temperatura
 - Ejercicio físico
 - Estrés
 - Alcohol
 - Alta temperatura
- *Puede aparecer a partir de:*⁴
 - los 3 años en los varones
 - los 6 años en las mujeres
- **Causa** ⁵
 - Degeneración de las fibras nerviosas en los ganglios de la raíz dorsal y en las vías que transmiten las señales de dolor



S.N.PERIFERICO



Dolor neuropático

Sensibilidad térmica

Sudoración

- Mayor sensibilidad al frío y el calor en las manos y los pies¹
- Menor tolerancia del calor en las extremidades¹
- Causa:²
- Destrucción de los ganglios de la raíz dorsal por acumulación de Gb₃



S.N.PERIFERICO



Dolor neuropático

Sensibilidad térmica

Sudoración

- Dishidrosis (hipohidrosis o anhidrosis)¹
- Contribuye a una menor tolerancia del calor y el ejercicio físico¹
- Informado en:²
 - 93% de los varones
 - 25% de las mujeres
- Causa probable:³
 - Acumulación de Gb₃ en las glándulas sudoríparas
 - Afección SNP



Aparato gastrointestinal

Signos y síntomas¹

- Diarrea
- Dolor abdominal
- Plenitud postprandial
- Estreñimiento

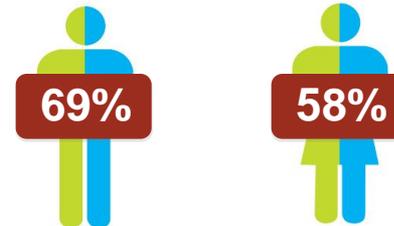


Reducción en la
calidad de vida

Manifestación

- Los síntomas GI aparecen en la infancia¹
- 60% de los pacientes adultos informan síntomas GI¹

Informaron síntomas GI^{2,3}



Diagnósticos erróneos: depresión y colon irritable



Signos y síntomas

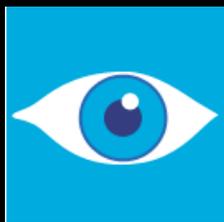
- > **Angioqueratomas:**¹
 - Manchas pequeñas color rojo oscuro a negras, que no se aclaran con vitropresion
 - Se deben a que la acumulación de Gb₃ daña los vasos sanguíneos
- > **Hallados en:**¹
 - Tronco, inguinal
 - Plantas de los pies, mentón y orejas



10-
entes¹
los 5-
edad



OJOS



Córnea verticillata

- Anomalía ocular frecuente¹
- Depósitos espiralados de Gb₃ hallados en las capas superficiales de la córnea¹
- Informada en ~70% de los niños de ambos sexos con la enfermedad²

Opacidades lente

- Cataratas: capsular anterior o subcapsular posterior¹ =esteroidea

Anormalidades
vasculares en la retina

- Tortuosidad de los vasos retinianos o conjuntivales¹
- Se correlaciona con la gravedad de la enfermedad³





OIDOS



Alteraciones auditivas

Tinnitus

Vértigo

- Un síntoma temprano¹
- **Pérdida auditiva en:**²
 - 85% de los hombres >50 años
 - 75% de las mujeres >50 años
- Causa probable: Afectación de la microcirculación²

- Aumenta con la edad²
- Informado en 50% de:²
 - hombres >50 años
 - mujeres >60 años

- La prevalencia no está clara ya que es difícil separarlo de otras etiologías

Calidad de Vida

La enfermedad de Fabry reduce la CdV

Síntomas psiquiátricos¹

- Depresión
- Alteraciones en:
 - la memoria
 - la atención
 - la función motriz

CdV¹

- Deficiencias en todos los componentes de CdV en los pacientes de Fabry
- El **dolor** tiene un impacto considerable en la CdV
- La **intolerancia al ejercicio físico** reduce las actividades normales en **los niños**²
- Los adultos tienen menor capacidad de trabajar y de participar en **actividades sociales**³