

Enfermedad de Fabry:

Evento vascular cerebral en un joven y su abordaje diagnóstico

Soto M Adrian,* Díaz R Baruch,** De los Ríos Diana,*** García-Ramos Guillermo**

* Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

** Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNZ).

*** Departamento de Oftalmología, INCMNSZ.

Revista Mexicana de Neurociencia

Septiembre-Octubre, 2010; 11(5): 359-362

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (E. Fabry) es una patología ligada al cromosoma X, de baja prevalencia y secundaria a la deficiencia en la actividad de la Alfa-Galactosidasa tipo A. La consecuente acumulación lisosomal de su metabolito, la globotriaosilceramida, daña particularmente a las células endoteliales y ocasiona diversas lesiones en múltiples órganos y sistemas principalmente en riñón, corazón y sistema nervioso.¹

Actualmente hay distribución comercial del tratamiento sustitutivo (Fabrazyme) y se ha visto que su inicio temprano tiene repercusiones positivas en la conservación de la función renal y cardíaca, en la disminución del dolor neuropático y en la calidad de vida; sin embargo, aún no se ha demostrado disminución en el riesgo para evento vascular cerebral ni disminución en la mortalidad.²⁻⁴

Debido a su baja prevalencia y a las diversas manifestaciones clínicas que produce, representa un reto diagnóstico sobre todo en los pacientes sin antece-

dente familiar. Por lo anterior, pueden prescribirse varios estudios diagnósticos y tratamientos antes de llegar al diagnóstico definitivo lo que genera grandes pérdidas de tiempo y dinero tanto para quienes la padecen como para las instituciones que les prestan atención médica.⁵⁻⁷

Dentro del campo de las neurociencias, diversos estudios han encontrado que la E. Fabry tiene una prevalencia de hasta 5% en pacientes jóvenes con accidentes vasculares cerebrales isquémicos de causa criptógena.⁸⁻¹¹

La viñeta clínica que se presenta es la de un paciente sin antecedente familiar de la enfermedad y con un evento isquémico cerebral en quien se logró el diagnóstico cinco días después de su ingreso gracias a otras manifestaciones clínicas no relacionadas con el padecimiento actual y al abordaje diagnóstico multidisciplinario. Además, la presentación clínica y el estado general de salud del paciente aportan da-

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Fabry representa un reto diagnóstico, particularmente en aquellos casos cuya única manifestación clínica evidente sea un evento vascular cerebral. **Reporte de caso:** Masculino de 24 años, que inició con cefalea bifrontal periorbitaria, evolucionó hacia la somnolencia, astenia, adinamia, con parálisis incompleta del 3er. nervio craneal izquierdo y ptosis palpebral ipsilateral. Se refirió al Instituto en donde se documentó la presencia de córnea *verticillata*, angioqueratomas periumbilicales, infarto talámico y mesencefálico medial izquierdo, sin alteraciones de las funciones cardíaca y renal. Se confirmó el diagnóstico debido a la deficiencia de la enzima Alfa-Galactosidasa tipo A y se inició tratamiento sustitutivo con Fabrazyme.

Palabras clave: Fabry, evento vascular cerebral, EVC, Alfa Galactosidasa A, córnea *verticillata*, Fabrazyme.

Fabry's disease: Ischemic stroke in a young patient and its diagnostic approach

ABSTRACT

Introduction: Fabry's disease represents a diagnostic challenge, particularly in those cases which first clinical manifestation is stroke. **Case report:** A 24 years old male, which began with periorbital bifrontal headache, evolved into drowsiness, fatigue, weakness, incomplete paralysis of left third cranial nerve and ipsilateral ptosis, was referred to this institution and documented the presence of cornea *verticillata*, periumbilical angiokeratomas, left medial mesencephalic and thalamic infarction, fully functional cardiac and renal systems. The diagnosis was confirmed due to the deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A, and began replacement therapy with Fabrazyme.

Key words: Fabry disease, stroke, alpha-galactosidase A, cornea *verticillata*, Fabrazyme.

tos importantes al debate actual sobre la fisiopatología y progresión de esta enfermedad.

Para completar la discusión y exposición de este reporte de caso se realizaron las búsquedas de literatura especializada en las bases de Pubmed y Medline para Fabry Disease Case Report, Fabry Disease Neurological Manifestations y Fabry Disease Ophthalmological Manifestations.

REPORTE DE CASO

El paciente es un hombre de 24 años, originario de Zamora, Michoacán; médico pasante aparentemente sano hasta el momento de inicio de su cuadro clínico. No cuenta con antecedentes heredofamiliares o de exposición toxico-infecciosa de relevancia.

Su cuadro clínico comenzó con cefaleas pulsátiles de moderada intensidad y horario vespertino, de localización bifrontal, peri-orbitaria y sin factores desencadenantes.

Tres semanas después presentó somnolencia, astenia, adinamia y diplopía que remitió 10 min después. Durante todo el día siguiente persistió la somnolencia y tuvo varios periodos de diplopía que remitían a los 5 min, por lo que consultó a un oftalmólogo quien diagnosticó parálisis incompleta del 3er. nervio craneal izquierdo a expensas del músculo recto interno.

Al día siguiente la somnolencia progresó a estupor y se agregó ptosis palpebral izquierda, fue valorado por un neurocirujano quien sospechó cráneo hipertensivo y se le realizó una resonancia magnéti-

ca que reportó una imagen ovoidea a nivel de tálamo derecho con edema perilesional e hipercaptante de contraste. Fue interpretada como desmielinizante secundaria a esclerosis múltiple.

Ese mismo día fue hospitalizado bajo el diagnóstico de probable encefalitis viral y se le dio tratamiento para hipertensión endocraneana. Se decidió su traslado al Instituto para continuar su abordaje diagnóstico y tratamiento.

A la exploración física se observó nariz ensanchada, bulosa y labios gruesos, opacidades corneales, se corroboró la parálisis incompleta del 3er. nervio craneal con ptosis palpebral izquierda. Destacó la presencia de puntos rubí periumbilicales y escrotales



Figura 1. Puntos de color rubí en región periumbilical que corresponden con angiokeratomas.

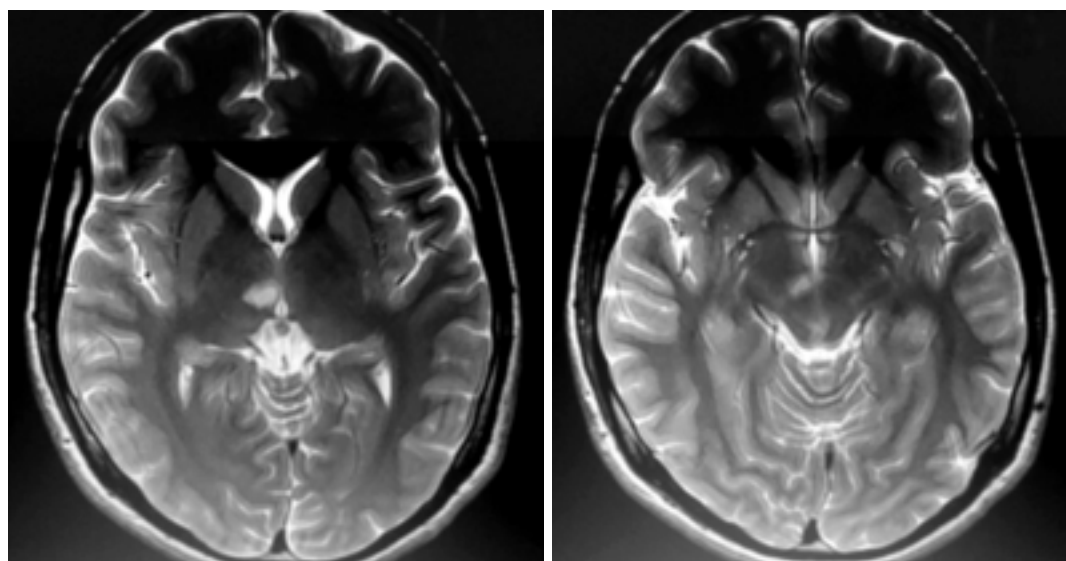


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética T1 cortes axiales. Se aprecia infarto a nivel talámico y mesencefálico medial izquierdo que corresponde con el territorio normalmente irrigado por la A. Paramediana, rama de la A. Cerebral Posterior en su porción P1 y afectando territorios del núcleo rojo, 3er. nervio craneal y parte del núcleo dorsomedial talámico del lado izquierdo.

presentes desde la infancia, así como un soplo sistólico plurifocal grado 2/4 (Figura 1).

Los estudios de laboratorio con los que contaba al ingreso mostraron función hepática y renal normal. Se solicitaron nuevas imágenes de resonancia magnética y de tomografía computada (Figura 2).

Debido a que se consideró que las imágenes obtenidas no eran desmielinizantes sino isquémicas, se comenzó el abordaje diagnóstico para un evento vascular cerebral. De acuerdo con la edad del paciente y la falta de factores de riesgo típicos, se consideró como diagnóstico diferencial el Lupus Eritematoso Sistémico y se solicitaron determinaciones de anticuerpos anti-ANCA's, anti-ANA's, Anti-Cardiolipina Y Anti-Glicoproteínas que resultaron negativos.

Se realizó un ecocardiograma (sin alteraciones) y se solicitó interconsulta al Servicio de Oftalmología para el estudio de las opacidades corneales referidas.

La valoración oftalmológica reportó el diagnóstico de córnea *verticillata* (Figura 3), se interrogó de manera directa por el consumo de amiodarona o antipalúdicos y ante la negativa, se sospechó el diagnóstico de E. de Fabry.

Al interrogatorio dirigido el paciente refirió hipohidrosis y periodos febriles ocasionales acompañados de acroparestesias desde la infancia.

Se solicitó interconsulta a Dermatología y por medio de biopsia se corroboró que los puntos rubí correspondían con los angioqueratomas, característicos de dicha enfermedad. Se realizó la determinación de los niveles de la enzima Alfa-Galactosidasa-A que fue igual a 0.23 mmol/mL/h (normal = 4.23-9.23 mmol/mL/h) y se corroboró el diagnóstico con estudio genético encontrando la mutación 467 C>T.

Con el diagnóstico de E. Fabry comprobado se recomendó tratamiento de reposición enzimática con Agalásidasa Beta (Fabrazyme) a dosis de 1mg/kg cada dos semanas, mismo que se inició tres meses después sin reportar complicaciones aparentes.

El paciente fue dado de alta nueve días después de su ingreso con profilaxis anticoagulante y se dio asesoría genética a su familia. Continúa en seguimiento por parte de la Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Oftalmología y Nefrología del Instituto. En las últimas consultas refirió presentar crisis de dolor en pies y manos por lo cual se le prescribió Pregabalina.

DISCUSIÓN

La córnea *verticillata* fue el dato más útil para lograr el diagnóstico etiológico en un tiempo tan corto, ya que orientó el diagnóstico y abrió la puerta a otros estudios para lograr su confirmación.

Esta es una lesión fácilmente confundible con otras más frecuentes y por lo tanto casi siempre se requerirá de un oftalmólogo para diagnosticarla o por lo menos para confirmar su sospecha. He ahí la relevancia de una exploración física completa, de no dejar pasar por alto el hallazgo incidental de una opacidad corneal y de un abordaje diagnóstico multidisciplinario.

Los dos grandes estudios sobre manifestaciones clínicas de esta enfermedad (Fabry Outcome Survey y Fabry Registry) reportan que los angioqueratomas y la córnea *verticillata* son rasgos muy frecuentes y constantes en estos pacientes por lo que es recomendable su búsqueda intencionada para orientar el diagnóstico.^{12,13}

Es importante señalar que dichos rasgos clínicos son más constantes, discriminatorios, fáciles de confirmar y han sido estudiados en mucho más pacientes que algunos datos de imagenología como la hiperintensidad de los pulvinares y la tortuosidad de la basilar.¹⁴

Esta recomendación se extiende para el diagnóstico de mujeres debido a que existe evidencia sobre el elevado riesgo de presentar accidente vascular

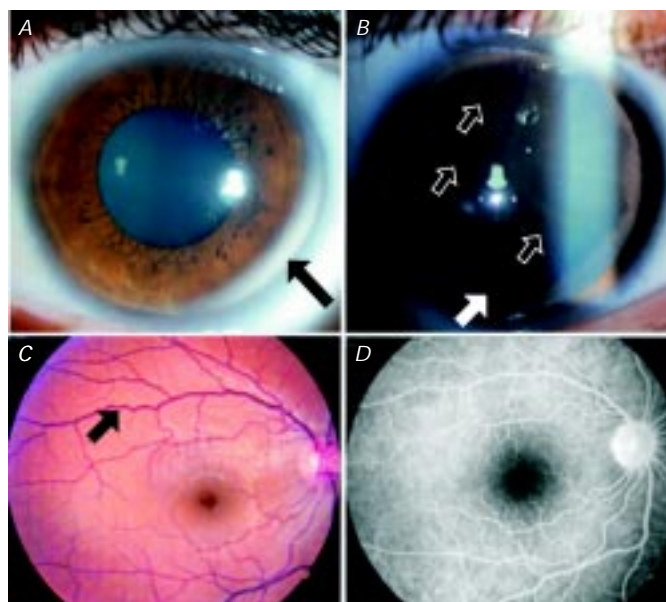


Figura 3. A y B. Examen con lámpara de hendidura. C. Angiografía de retina. D. Angiografía de retina con Fluoresceína. A. Arco juvenil situado en la periferia corneal debido al depósito de globotriaosilceramida (GL-3). B. Se observa cornea *verticillata* (flechas sin relleno) en forma estrellada y depósitos de GL-3 subcapsulares (flecha blanca). C y D. Se observa tortuosidad de los vasos o en "sacacorchos", alteración retiniana más frecuente de la E. Fabry.

cerebral independientemente de si se expresa o no el resto de la sintomatología.^{15,16}

Por otro lado, a la fecha no está bien establecido si los eventos vasculares cerebrales en los pacientes con E. Fabry son causados directamente por la acumulación endotelial de globotriaosilceramida o si son secundarios al daño renal y cardíaco que esta patología frecuentemente ocasiona.¹⁷⁻²⁰

En el caso de este paciente, el hecho de que las funciones renal y cardíaca estén bien conservadas al momento del evento cerebro-vascular apoya fuertemente a la 1a. hipótesis; sin embargo, es probable que estas vías fisiopatológicas no se excluyan entre sí sino que incluso se sinergicen para aumentar el riesgo de accidente vascular cerebral. Lo que aumenta la relevancia de vigilar las funciones renal y cardíaca junto con los factores de riesgo idiosincráticos de cada paciente para prevenir estos eventos.

CONCLUSIÓN

La alta incidencia de eventos vasculares cerebrales observada en estos pacientes es seguramente multifactorial, aunque el daño endotelial en la microcirculación cerebral secundario a la acumulación de globotriaosilceramida puede ser suficiente para desencadenarlos.

La córnea *verticillata* y los angioqueratomas son útiles para el diagnóstico de pacientes con E. de Fabry. Es recomendable su búsqueda intencionada en pacientes jóvenes con eventos cerebrales isquémicos de causa desconocida.

REFERENCIAS

- Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol* 2004; 337(2): 319-35.
- Pastores GM, Thadhani R. Advances in the management of Anderson-Fabry disease: enzyme replacement therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2(3): 325-33.
- Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase Alfa Slows the Decline in Renal Function in Patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol* 2008; 29(5): 353-61.
- Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(12): 838-44.
- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowsky G, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138(4): 338-46.
- Houge G, Skarbovik AJ. Fabry disease a diagnostic and therapeutic challenge. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125(8): 1004-6.
- Lehmann HC, Hengge UR, Alswede L, et al. A 32-year-old man with relapsing-progressive brainstem symptoms. *Lancet Neurol* 2006; 5: 97-102.
- Rolfs A, Bottcher T, Zhsiesche M, et al. Prevalence of Fabry Disease in patients with cryptogenic stroke: A prospective Study. *Lancet* 2005; 366: 1794-96.
- Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. *Stroke* 1993; 24: 362-7.
- Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28: 1702-9.
- Adams HP, Kappelle LJ, Biller J, et al. Ischemic stroke in Young adults: experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995; 52: 491-5.
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(3): 236-42.
- Eng CM, Fletcher J, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:1 84-92.
- Takanashi J. T1 hyperintensity in the pulvinar: key imaging feature for diagnosis of Fabry. *Am J Neuroradiol* 2003; 24(5): 916-21.
- Ginsberg L, Manara R, Valentine AR, Kendall B, Burlina AP. Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 57-62.
- Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 24-7.
- Hilz MJ, Kolodny EH, Brys M, Stemper B, Haendl T, Marthol H. Reduced cerebral blood flow velocity and impaired cerebral autoregulation in patients with Fabry disease. *J Neurol* 2004; 251: 564-70.
- Itoh Y, Esaki T, Cook M, et al. Local and global cerebral blood flow and glucose utilization in the alpha-galactosidase A knockout mouse model of Fabry disease. *J Neurochem* 2001; 79: 1217-24.
- Fellgiebel A, Muller MJ, Mazanek M, Baron K, Beck M, Stoeter P. White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology* 2005; 65: 600-2.
- Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine* 2005; 84: 261.



Correspondencia: Jorge Baruch Díaz Ramírez
Departamento de Neurología, INCMNSZ
Vasco de Quiroga No. 15
Col. Sección XVI, Tlalpan
C.P. 14000 México D.F.
Tel.: (55) 5487-0900 Ext.: 2522
Correo electrónico: baruchjdr@hotmail.com