

CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Fabry: diagnóstico basado en manifestaciones cutáneas

Fabry disease: diagnosis based on skin symptoms

Belén Coba¹, Andrea Soliani², Yanina Berberian², Mariana Demarchi³ y Vicenta Neglia⁴

RESUMEN

La enfermedad Fabry, también conocida como enfermedad de Anderson-Fabry, es una entidad ligada al cromosoma X, con una variante patogénica en el gen *GLA* que produce una disminución o ausencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A, lo que provoca la acumulación de glicosfingolípidos en diferentes tejidos. Las manifestaciones clínicas comienzan en la niñez y la enfermedad progresa sin tratamiento específico temprano. Afecta a órganos blanco con riesgo de complicaciones

como insuficiencia renal, hipertrofia ventricular cardíaca y accidentes cerebrovasculares. La variabilidad clínica y las manifestaciones inespecíficas suelen dificultar y retrasar el diagnóstico. La afectación cutánea es habitual y temprana (66% en hombres y 35% en mujeres), por lo que puede ser decisiva para sospechar de dicha entidad.

Palabras clave: angioqueratoma, enfermedad de Fabry, alfa-galactosidasa A.

Dermatol. Argent. 2025; 31(3): 168-170

ABSTRACT

Fabry disease, also known as Anderson-Fabry disease, an X-linked entity with a pathogenic variant in the GLA gene, results in reduced or absent activity of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A. This deficiency leads to the accumulation of glycosphingolipids in multiple tissues. Clinical symptoms typically emerge during childhood. Without early specific treatment, the disease progresses, affecting vital organs with risk of

complications like: renal failure, cardiac ventricular hypertrophy, and stroke. The variability in clinical presentation and nonspecific symptoms often complicates and delays diagnosis. Skin involvement is prevalent and early (66% in men and 35% in women), making it a crucial factor in suspecting the disease.

Key words: angiokeratoma, Fabry disease; alpha galactosidase A.

Dermatol. Argent. 2025; 31(3): 168-170

¹ Médica de la Carrera de Especialistas en Dermatología, UBA

² Médica de Planta

³ Médica Dermatóloga

⁴ Jefa de la Unidad

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Belén Coba

E-mail: belencobadermatologia@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 7/10/2024

Fecha de trabajo aceptado: 29/4/2025

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 37 años, con antecedentes de fibrilación auricular y vértigo paroxístico diagnosticado hace 20 años, tratado con ablación y corticoide ótico respectivamente, fue derivado al Servicio de Dermatología del Hospital Cosme Argerich por su dermatóloga particular a causa de lesiones cutáneas asintomáticas de 27 años de evolución.

Al examen físico se evidenciaban múltiples pápulas cupuliformes eritemato-purpúricas, algunas con una escama central, de aproximadamente 1-2 mm, con vitropresión negativa, distribuidas en la zona genital, los glúteos y los muslos (disposición en traje de baño);

lesiones similares se observaban en los pulpejos de los dedos, el ombligo y la mucosa de los labios superior e inferior (Fotos 1, 2 y 3).

Con el diagnóstico clínico de angioqueratomas múltiples, y ante la sospecha de enfermedad de Anderson-Fabry (EF), se solicitó dosaje de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A, obteniéndose un resultado de 0,44 nmol/mg.h (valor de referencia >4,66 nmol/mg.h) y el estudio genético molecular con amplificación y secuenciación de los 7 exones del gen de *GLA* donde se detectó la variante c.790G>T del mismo en hemizigosis. De esta manera, se confirmó nuestro diagnóstico presuntivo.

Por el riesgo de compromiso multisistémico, se solicitó una interconsulta con los Servicios de Oftalmología, Neurología, Cardiología y Nefrología que hallaron una proteinuria leve, por lo cual el paciente se encuentra en seguimiento. Se indicó iniciar tratamiento con terapia enzimática de reemplazo con agalsidasa-alfa a 0,2 mg/kg/peso cada 14 días. Además, se realizó el estudio genético molecular en familiares directos (hermanas), quienes no presentaron alteraciones. En consenso con la familia, no se realizó el estudio en la madre (único progenitor vivo) debido a que transitaba una enfermedad en estadio terminal. El paciente continúa en seguimiento multidisciplinario.



FOTO 1: Algunos angiokeratomas agrupados y localizados en el ombligo.



FOTO 2: Múltiples angiokeratomas localizados en la cadera (zona de roce) y el muslo; adoptan la disposición "en traje de baño", típico de la enfermedad de Fabry.



FOTO 3: Angiokeratomas dispuestos de forma generalizada en el dorso del paciente, especialmente en la línea vertebral, y en la zona sacra y glútea.

COMENTARIOS

La enfermedad de Fabry (EF) se produce por disfunción lisosomal, causada por una variante patogénica del gen *GLA* de la región Xq22.1 que codifica la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A, con herencia ligada al cromosoma X. La actividad ausente o reducida de la enzima da como resultado la disminución de la degradación de los glucoesfingolípidos de las membranas celulares, produciéndose el depósito intracelular primariamente de globotriaosilceramida (Gb3) y de otros lípidos complejos en tejidos de órganos como el riñón, corazón, sistema nervioso central y periférico, piel y ojos^{1,2}.

La EF tiene una incidencia anual de 1/40000 a 1/117000 en recién nacidos vivos varones, dato probablemente subestimado por la existencia de casos no diagnosticados. El espectro de fenotipos va desde el clásico severo hasta formas atípicas de inicio tardío, que son las más comunes, de menor gravedad y que se presentan en aproximadamente en 1 de cada 1000-3000 hombres y 1 de cada 6000-40000 mujeres²⁻⁴.

El fenotipo clásico suele observarse en hombres hemicigotos con <1% de actividad de la enzima alfa-galactosidasa A, ocasionalmente puede verse en mujeres heterocigotas. Los síntomas suelen comenzar en la infancia o la adolescencia con aparición de angiokeratomas, acroparestesias, hipohidrosis/anhidrosis y las características opacidades corneales y lenticulares (córnea verticillata)³.

Hacia la segunda década de la vida, los angiokeratomas suelen agruparse en zonas específicas como la región umbilical, la zona genital, los glúteos y los muslos (en disposición "traje de baño"), así como en las mucosas. Además, puede aparecer proteinuria, ma-

nifestaciones auditivas y vestibulares. Hacia la cuarta década de la vida, pueden presentarse complicaciones severas a los órganos blanco como insuficiencia renal, hipertrofia ventricular cardíaca y accidentes cerebrovasculares, que reducen la expectativa/calidad de vida⁵.

La manifestación cutánea más frecuente es el *angioqueratoma corporis diffusum universale*, y ocurre en el 66% de los hombres y en el 36% de las mujeres⁶. Lo constituye la presencia de múltiples malformaciones vasculares benignas adquiridas, que se observan como máculas o pápulas cupuliformes eritemato-purpúricas, algunas (generalmente las más grandes) con hiperqueratosis, de aproximadamente 1-2 mm. Su localización ya mencionada suele ser bilateral y simétrica³.

La histopatología de dichas lesiones se caracteriza por una delgada capa de epidermis, con acantosis e hiperqueratosis superpuestas, que cubre una dermis con vasos sanguíneos dilatados, y a la microscopia electrónica se observan cuerpos de inclusión concéntricos o laminares, correspondientes a los depósitos moleculares no metabolizables⁷.

La dermatoscopia evidencia lagunas de color violáceo, aunque puede haber variabilidad de colores dentro de una lesión (rojo, violeta, azul, negro). En las lesiones más antiguas se observan tabiques blanco azulado que separan las lagunas, el velo azul blanquecino, fondo de coloración blanco amarillento, costras hemorrágicas y eritema perilesional, en el denominado patrón en “arco iris”⁸.

Por la variabilidad en el espectro fenotípico, el diagnóstico suele retrasarse en una media de 10 años después del inicio de la sintomatología. El método más eficiente y confiable en los hombres es la medición de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A en plasma y leucocitos aislados. Las pruebas genéticas moleculares identifican la variante patogénica hemicigota en el gen *GLA*. En las mujeres, sin embargo, dado que la actividad enzimática puede ser normal o casi normal, se requiere una prueba confirmatoria: la demostración

de la mutación en la región q22 del cromosoma X por pruebas genéticas moleculares^{3,7,9}.

En cuanto a los exámenes complementarios, dependerán de los síntomas y signos presentes, y con el objetivo de valorar las posibles complicaciones descritas anteriormente. En nuestro caso se realizaron análisis de sangre y orina, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma Doppler, ecografía renal bilateral, oftalmoscopia con fondo de ojo, estudio de umbrales sensitivos (QST) y angiorresonancia de cerebro⁷.

Sin tratamiento, la EF se asocia con una mortalidad y morbilidad significativas por sus complicaciones, con una reducción de 10 y 20 años en la esperanza de vida en las mujeres y en los hombres respectivamente, en comparación con la población general¹⁰.

La terapia de reemplazo enzimática es el único tratamiento específico. Consiste en la administración intravenosa de la enzima recombinante humana agalsidasa. Actualmente, se autoriza el uso de dos formas de agalsidasa: la forma alfa en una dosis de 0,2 mg/kg cada 2 semanas y la beta en una dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas. Ambas se indican para el tratamiento de la enfermedad en pacientes mayores de 8 años¹.

Otra terapia que se propone es la que utiliza chaperonas (p. ej., migalstat), pequeñas moléculas diseñadas para aumentar la actividad enzimática residual al proteger la enzima mutada de un mal plegamiento y degradación dentro de la célula. En un estudio, donde se usó terapia de reemplazo enzimático y migalstat, el índice de masa ventricular izquierda disminuyó significativamente con esta última, mientras que no hubo cambios significativos con la terapia de reemplazo³.

El interés del caso consiste en enfatizar la importancia de las manifestaciones cutáneas para el diagnóstico. La presencia de los angioqueratomas, uno de los signos más comunes y de aparición temprana, junto con un correcto interrogatorio de los antecedentes personales y familiares puede conducir al diagnóstico precoz de una enfermedad grave y potencialmente tratable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palaodimou L, Kokotis P, Zompola C, Papagiannopoulou G, et al. Fabry disease: current and novel therapeutic strategies. A narrative review. *Curr Neuroparmacol*. 2023; 21:440-456.
2. Olivera-González S, Josa-Laorden C, Torralba-Cabeza M.A. Fisiopatología de la enfermedad de Fabry. *Rev Clin Esp*. 2018;218:22-28.
3. Mehta A, Hughes DA. Fabry disease. 2002. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. *GeneReviews*[®].
4. Mohta A, Mohta A, Kumari P. An unusual case of Anderson-Fabry disease: case report. *JMIR Dermatology*. 2024;7:1-4.
5. Rozenfeld P. Enfermedad de Fabry en la Argentina. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2016; 50:000-0.
6. Anker P, Fésús L, Kiss N, Lengyel A, et al. A cross-sectional study of the dermatological manifestations of patients with Fabry disease and the assessment of angiokeratomas with multimodal imaging. *Diagnostics*. 2023;13:2368.
7. Palombo M, Achenbach RE. Enfermedad de Fabry: comunicación de ocho casos. *Rev Argent Dermatol*. 2011;92:18-45.
8. Peralta R. Angiomas y angioqueratomas. En: Cabo H, Cohen E, Peralta R, González VM, et al. *Dermatoscopia* 3^{era} ed. Ed Journal, Ciudad de Buenos Aires 2024:103-111.
9. Guinovart RM, Bielsa I, Pintos-Morell G, Ferrandiz C. Enfermedad de Fabry: espectro clínico de los angioqueratomas. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:261-263.
10. Rodríguez-Moreno A, Herrero-Calvo JA. Nefropatía de la enfermedad de Fabry. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/626>.