



## 1587 - ENFERMEDAD DE FABRY EN LA MUJER. REVISIÓN DE 14 CASOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

*Orla Torrallardona Murphy, Alexandre Zidouh Jiménez, Laia Vallès Guixa, Aina María Gomila Terrassa, Ana Isabel Cañabate Figuerola, Catalina María Nadal Martí, Elena Fortuny Frau y María Teresa Bosch Rovira*

*Hospital Universitario Son Espases, Palma, España.*

### Resumen

**Objetivos:** Describir las características clínicas y analíticas de las mujeres con enfermedad de Fabry (EF). Describir las características clínicas y analíticas de las mujeres portadoras de la EF.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con EF consultando el CMBD desde 2004 hasta la actualidad. Evaluación de los datos clínicos, analíticos y terapéuticos procedentes de la historia clínica. Este estudio ha sido realizado siguiendo las recomendaciones del Comité Ético de Investigación.

**Resultados:** Se recogieron los datos de 14 mujeres con una mutación conocida en el gen GLA relacionada con EF. Tenían una mediana de edad de 53,5 años (DE 17,88). De todas ellas, 6 (42,8%) se consideran pacientes con EF y 8 (57,1%) portadoras hasta el momento actual. De las pacientes afectas de EF 1 (16,67%) presenta la mutación R220\* asociada al fenotipo clásico, 2 (33,33%) presentan la mutación R301Q y 2 (33,33%) la S238N, ambas asociadas a formas de presentación tardía y 1 (7,14%) presenta la mutación A143T descrita como de significado incierto (VUS). De todas las mujeres incluidas, 7 (50%) presentan disminución de la actividad de la alfa-galactosidasa A (AGAL), 5 de ellas consideradas portadoras. Los signos y síntomas predominantes en las pacientes con EF fueron: hipertrofia ventricular izquierda (5; 83,33%), tinnitus (5; 83,33%), disnea (4; 66,67%) afectación sustancia blanca cerebral por RMN (4; 66,67%), ECVA (2; 33,33%), clínica gastrointestinal (2; 33,3%). Como signos clásicos de la EF 2 (33,33%) presentaron angioqueratomas y 2 (33,33%) córnea verticillata. De estas pacientes 5 reciben tratamiento etiopatogénico: 1 (7,14%) con agalsidasa alfa, 1 (7,14%) con agalsidasa beta y 3 (21,42%) con migalastat. 1 recibió tratamiento sintomático exclusivo, siendo *exitus* a los 82 años por insuficiencia cardíaca en fase terminal.

|                             | Paciente (N = 6) | Portadora (N = 8) | Total (N = 14) |
|-----------------------------|------------------|-------------------|----------------|
| Edad (mediana, DE)          | 68, 13,49        | 42, 16,15         | 53, 17,88      |
| Nivel elevado LGB3          | 2 (33,33%)       | 0 (0%)            | 2 (14,29%)     |
| Disminución actividad a-gal | 2 (33,33%)       | 3 (37,50%)        | 5 (35,71%)     |
| Clínica gastrointestinal    | 2 (33,33%)       | 3 (37,50%)        | 5 (35,71%)     |
| Dolor neuropático           | 0 (0%)           | 1 (12,50%)        | 1 (7,14%)      |
| Acroparestesias             | 1 (16,67%)       | 2 (25%)           | 3 (21,43%)     |
| Intolerancia frío/calor     | 0 (0%)           | 2 (25%)           | 2 (14,29%)     |

|  |            |            |            |
|--|------------|------------|------------|
| Hipohidrosis                                 | 1 (16,67%) | 2 (25%)    | 3 (21,43%) |
| Mareos                                       | 3 (50%)    | 1 (12,50%) | 4 (28,57%) |
| Tinnitus                                     | 5 (83,33%) | 3 (37,50%) | 8 (57,14%) |
| Hipoacusia                                   | 2 (33,33%) | 2 (25%)    | 4 (28,57%) |
| Cornea verticillata                          | 2 (33,33%) | 0 (0%)     | 2 (14,29%) |
| Vasculopatía retina                          | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Cataratas                                    | 2 (33,33%) | 1 (12,50%) | 3 (21,43%) |
| Xeroftalmia                                  | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Hipertrofia ventricular                      | 5 (83,33%) | 0 (0%)     | 5 (35,71%) |
| Disnea                                       | 4 (66,67%) | 1 (12,50%) | 5 (35,71%) |
| Intolerancia ejercicio                       | 3 (50%)    | 1 (12,50%) | 4 (28,57%) |
| Angina                                       | 2 (33,33%) | 0 (0%)     | 2 (14,29%) |
| Sincope                                      | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Captación gadolinio RMN cardíaca             | 4 (66,67%) | 0 (0%)     | 4 (28,57%) |
| Insuficiencia cardíaca                       | 3 (50%)    | 0 (0%)     | 3 (21,43%) |
| Bradicardia                                  | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Fibrilación auricular                        | 3 (50%)    | 0 (0%)     | 3 (21,43%) |
| Bloqueo AV                                   | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Taquicardia ventricular                      | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Alteración repolarización electrocardiograma | 3 (50%)    | 1 (12,50%) | 4 (28,57%) |
| Muerte súbita                                | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Lesión SB RMN                                | 4 (66,67%) | 0 (0%)     | 4 (28,57%) |
| AIT  | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| ECVA   | 2 (33,33%) | 0 (0%)     | 2 (14,29%) |
| Albuminuria                                  | 1 (16,67%) | 1 (12,50%) | 2 (14,29%) |
| Disminución FG                               | 0 (0%)     | 1 (12,50%) | 1 (7,14%)  |
| Diálisis                                     | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Trasplante renal                             | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Angioqueratomas                              | 3 (50%)    | 0 (0%)     | 3 (21,43%) |
| Linfedema                                    | 1 (16,67%) | 1 (12,50%) | 2 (14,29%) |

|                    | R220*     | A143T      | R301Q      | S238N      |
|--------------------|-----------|------------|------------|------------|
| Mujeres pacientes  | 1 (7,14%) | 1 (7,14%)  | 2 (14,28%) | 2 (14,28%) |
| Mujeres portadoras | 0 (0%)    | 4 (28,57%) | 4 (28,57%) | 0 (0%)     |

*Discusión:* La EF es un trastorno hereditario del catabolismo de los glicoesfingolípidos producido por el déficit del enzima lisosomal AGAL disminuyendo su actividad originando el depósito intracelular de globotriaosilceramida. Presenta una herencia ligada al cromosoma X y clásicamente se ha considerado que las mujeres eran portadoras. Se ha concluido que las mujeres también pueden manifestar la enfermedad, proponiéndose el fenómeno de lionización (inactivación aleatoria del cromosoma X) como causante de la variabilidad de expresión en las mujeres. La indicación de tratamiento etiopatogénico en mujeres es más estricto que en varones aprobándose en aquellos casos que presenten afectación de órgano diana (sistema nervioso central, renal o cardíaco) atribuible a la EF.

*Conclusiones:* Las mujeres no solo pueden ser portadoras de EF también pueden desarrollar la enfermedad. La mayoría son diagnosticadas en el estudio genético familiar. Para el diagnóstico de EF en las mujeres es indispensable el estudio genético. Las mujeres con EF probablemente estén

infratratadas.

## **Bibliografía**

1. Sánchez R. et al. The Spanish Fabry women study: a retrospective observational study describing the phenotype of females with GLA variants. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023;18(1).
2. Biegstraaten M., (). Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015.