

COMENTARIO EDITORIAL

Afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry: avances diagnósticos y terapéuticos



Juan Lacalzada Almeida

Belén Marí López, MD, PhD^a, María Manuela Izquierdo Gómez, MD, PhD^b, Juan Lacalzada Almeida, MD, PhD^c

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno de almacenamiento lisosomal ligado al cromosoma X, causado por variantes patogénicas en el gen GLA, que ocasionan una reducción de la actividad de la enzima α -galactosidasa A (α -GalA) (1) lo que conduce a una acumulación de globotriaosilceramida lisosomal (Gb3) y globotriaosilfosfingosina relacionada (lyso-Gb3) en los tejidos afectados, incluido el corazón, riñones, vasculatura y sistema nervioso periférico (2). La incidencia informada, 1 cada 40.000 hombres y 1 entre 117.000 en población general, puede estar subestimada puesto que el cribado en recién nacidos sugiere una prevalencia mucho mayor, de hasta 1 de cada 8.800 recién nacidos (3). La prevalencia de mutaciones patogénicas de la α -GalA varía ente un 0.5% (4) y un 1% (5). Se han identificado más de 1.000 variantes patogénicas del gen GLA (1) (2), clasificándose como patógenas, benignas o de significado incierto (6).

La afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con EF (1,2). Además, es una causa poco reconocida de insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVIp) y arritmias ventriculares en hombres y mujeres mayores de 30 y 40 años respectivamente (7). Además del acúmulo de Gb3, aunque incompletamente descrito, es probable que la inflamación y mecanismos neurohormonales, estén envueltos en la disfunción vascular y celular subsecuente, seguida de isquemia tisular, hipertrofia y fibrosis (8). El daño miocárdico comienza en edades tempranas de la vida progresando de forma subclínica o asintomática, ocasionando hipertrofia ventricular izquierda (HVI) pudiendo confundirse con una miocardiopatía hipertrófica (5) (9). Por este motivo y tras la introducción de la terapia de sustitución enzimática (TRE), el reconocimiento temprano de la EF y el diagnóstico diferencial con otras causas de HVI se han vuelto cruciales para limitar la progresión de la enfermedad,

siendo necesario sospechar esta entidad ante la presencia de una HVI inexplicable, especialmente en presencia de otras manifestaciones sistémicas. Pieroni y cols (10) revisan de forma detallada el diagnóstico y la estratificación de la afectación cardíaca en la EF, así como las implicaciones terapéuticas que ello tiene.

La HVI se observa en el 53% de los hombres y 33% de las mujeres, después de la tercera década de la vida. El 60% presenta síntomas que incluyen IC con FEVIp, dolor torácico o arritmias (1) (2). El reconocimiento de señales de alerta extracardiacas eleva el índice de sospecha de la EF clásica. Sin embargo, en pacientes con variante cardíaca, el diagnóstico diferencial con otras causas de HVI es más complicado, apoyándose en señales de alerta cardíaca basadas en el ECG, la ecocardiografía, la cardiioresonancia magnética (CRM) y los biomarcadores (10).

Con respecto a las alteraciones electrocardiográficas, el PQ corto o cambios de la repolarización ventricular pueden preceder a la HVI y observarse desde la niñez (11) (12), a medida que progresa la miocardiopatía comienzan a observarse voltajes altos, inversión de la onda T en precordiales e incluso depresión del segmento ST e inversión de la onda T inferolateral, que puede reflejar fibrosis posterolateral. En la ecocardiografía, además de HVI concéntrica, puede destacar la hipertrofia desproporcionada de los músculos papilares. Algunos estudios han demostrado una disminución del strain global longitudinal, sobre todo en la zona inferolateral basal del ventrículo izquierdo. Además, el strain circunferencial también puede verse disminuido con una pérdida del gradiente normal de base a ápex. Puede observarse hipertrofia del ventrículo derecho con fracción de eyección conservada, pero ninguno de estos hallazgos es patognomónico (9). La CRM juega un papel muy importante en el diagnóstico diferencial precoz y la estadificación de la enfermedad. Los hallazgos habituales son el realce tardío

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife; ^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife; ^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.

- hypertrophy in Fabry disease: A practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34(11):802-8.
9. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):1230-42.
 10. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36.
 11. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3(March):1-6.
 12. Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2020;1-10.
 13. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;(March):1-11.
 14. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8P2):1673-83.
 15. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Pica S, Spada M, et al. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):e008424.
 16. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A, et al. Elevated inflammatory plasma biomarkers in patients with fabry disease: A critical link to heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):1-18.
 17. Spada M, Kasper D, Pagliardini V, Biamino E, Giachero S, Porta F. Metabolic progression to clinical phenotype in classic Fabry disease. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1-3.
 18. Biegstraaten M, Arngriónsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1).
 19. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):65-74.
 20. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy. Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-9.
 21. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6):545-55.
 22. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis [Internet]*. 2019;112(4):278-87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.01.002>