

Prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con enfermedad de Fabry en Argentina

Prevalence of dermatologic manifestations on patients with Fabry's disease in Argentina

Ana Lía Tarabuso¹, Irma Peralta²

Resumen

La enfermedad de Anderson-Fabry es un desorden de depósito lisosomal ligado al X causado por el déficit de α -galactosidasa A.

Objetivo. Documentar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con enfermedad de Fabry en Argentina.

Métodos. Se estudiaron 40 hombres y 40 mujeres con enfermedad de Fabry. El diagnóstico fue confirmado por pruebas enzimáticas de sangre y pruebas genéticas.

Resultados. Se observaron angioqueratomas en el 82% de los hombres adultos y en el 34% de las mujeres adultas. Las localizaciones más frecuentes en los hombres fueron en el área periumbilical, escroto y pene, glúteos, labios; en las mujeres fueron más frecuentes en el tórax, región periumbilical y dedos.

Se observaron telangiectasias en la mucosa oral en el 50% de los hemizigotos y en el 25% de las heterocigotas. Presentaron hipohidrosis el 75% de los adultos masculinos, el 31% de las adultas femeninas y el 18% de las niñas. Se buscaron correlaciones entre la presencia de angioqueratomas y hallazgos sistémicos.

Conclusión. Los angioqueratomas fueron la segunda manifestación más frecuente hallada en nuestros pacientes. Las manifestaciones dermatológicas estuvieron usualmente presentes en pacientes adultos hemizigotos, y con menor frecuencia en mujeres y niños. Se halló una correlación positiva entre angioqueratomas y otros signos y síntomas tempranos de la enfermedad de Fabry y se enfatiza el rol que desempeña el dermatólogo en el diagnóstico temprano de esta enfermedad (Dermatol Argent 2008;14(5):362-366).

Palabras clave: enfermedad de Fabry, angioqueratoma.

Abstract

Anderson-Fabry's disease is a rare X-linked lysosomal storage disorder caused by a deficient activity of α -galactosidase A.

AIM: to document the prevalence of its dermatologic manifestations on patients from Argentina.

Methods: we studied 40 men and 40 women with Fabry's disease. Diagnosis was confirmed by blood enzyme assay and genetic tests.

Results: angiokeratomas were present in 82% of male adults, and in 34% of female adults. The most frequent distribution was: in males the periumbilical area, scrotum and penis, buttocks and lips; in female patients the chest, periumbilical region and fingers.

Telangiectasia on the oral mucosa were present in 50% of hemizygous and 25% of heterozygous. We found hypohidrosis in 75% of adult males, 31% of adult females, and 18% of female children. We searched for correlations between systemic findings and the presence of angiokeratomas.

Conclusion: angiokeratomas were the second most frequent manifestation found in our patients. Dermatologic findings were present usually in hemizygous patients, and less frequently seen both in females and in children. We found a high positive correlation between angiokeratomas and other earlier signs and symptoms of Fabry's disease; therefore we emphasize the role that dermatologists play in early diagnosis (Dermatol Argent 2008;14(5):362-366).

Key words: Fabry disease; angiokeratoma.

Fecha de recepción: 21/7/08 | **Fecha de aprobación:** 7/8/08

1. Médica dermatóloga. Centro Médico CEAL, Trelew, Chubut, Rep. Argentina.
2. Médica dermatóloga. Hospital Regional "Dr. Campos", Ushuaia, Tierra del Fuego, Rep. Argentina.

Asociación de Estudios y Difusión de Enfermedad de Fabry y Enfermedades Lisosomales en Argentina (AADELFA).

Correspondencia

Ana Lía Tarabuso: Condarco 1733 - Trelew - Provincia de Chubut - Rep. Argentina.
Tel: (02965) 429717 | tarabusoana@hotmail.com.

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es un raro trastorno hereditario por depósito lisosomal causado por la deficiencia parcial o absoluta de la enzima α -galactosidasa A, con la consiguiente acumulación de glicosfingolípidos (en particular globotriaosilceramida o Gb3) en los tejidos viscerales y endotelio vascular de todo el cuerpo. Su incidencia se estima en 1:117.000 nacidos vivos y en 1:40.000 hombres.¹

La enfermedad se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X; por lo tanto, los hijos que hereden el gen estarán afectados por la enfermedad, las hijas serán portadoras pero también podrán estar afectadas en forma variable, debido a la inactivación randomizada del cromosoma X. Los padres con la enfermedad no transmitirán el gen defectuoso a sus hijos pero sí a todas sus hijas.²

Las principales manifestaciones debilitantes de la enfermedad de Fabry son el resultado de la acumulación progresiva de globotriaosilceramida (Gb3) en el endotelio vascular, sobre todo en riñón, corazón y encéfalo; se produce severo daño multiorgánico que conduce a la muerte hacia los 50 años en los hemigotas y los 60 años en las heterocigotas.^{3,4}

Aunque el inicio clínico ocurre en la infancia, la presentación de la enfermedad puede ser sutil, y sus signos y síntomas a menudo son descartados como simulación o son atribuidos a otros trastornos, como fiebre reumática, eritromelalgia, neurosis, Raynaud, polineuropatía, esclerosis múltiple, apendicitis aguda, lupus, petequias o “dolores de crecimiento”, entre otros.^{1,5}

La característica clínica más simple de reconocer son los angioqueratomas; éstos son lesiones papulares rojovioláceas, que no desaparecen con la presión, agrupados generalmente en la región glútea, umbilical, muslos y genitales (distribución típica en traje de baño) y pueden extenderse a todo el tegumento. Sin ser patognomónicos de esta enfermedad, los angioqueratomas y las telangiectasias forman parte de las manifestaciones cutáneas, o “rash de la EF” según algunos autores.^{3,15}

El impedimento en la capacidad de sudar de estos pacientes les produce xerodermia con intolerancia al calor y al ejercicio; el 50% de los casos puede tener también producción reducida de lágrimas y saliva.⁶

A nivel oftalmológico, es posible observar córnea verticillata al examen con lámpara de hendidura; también pueden presentarse cataratas posteriores y daño vascular en el fondo de ojo. Las manifestaciones gastrointestinales pueden presentarse como diarrea episódica, dolor y sensación de plenitud posprandial, saciedad temprana, disminución de peso, náuseas y vómitos. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Fabry desarrolla proteinuria al final de la adolescencia, que progresa a isostenuria y produce alteración de la función tubular. Las complicaciones renales anuncian la etapa terminal de la enfermedad y son la causa de muerte más frecuente entre los hemigotas. El compromiso cardíaco es variable y su severidad aumenta con la edad.⁷

Los tratamientos existentes para esta enfermedad hasta hace 4 años eran sintomáticos; la diálisis o el trasplante renal podían prolongar la vida, pero aunque los riñones trasplantados se mantenían libres de enfermedad, el daño de otros sistemas continuaba progresando, sobre todo a nivel cerebral y cardiovascular. A mediados de 2001, dos grupos de investigadores publicaron ensayos aleatorizados y controlados con placebo que demostraban que la terapia de reposición enzimática en la enfermedad de Fabry puede revertir las principales consecuencias patológicas.⁸⁻¹⁰ Estos estudios muestran reducción estadísticamente significativa del contenido de Gb3 en sangre y orina, con mejoría en la histopatología renal, cardíaca, hepática y cutánea, donde las inclusiones lisosomales de Gb3 disminuyeron.

Objetivo

Documentar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con enfermedad de Fabry en Argentina y su correlación con las manifestaciones sistémicas.

Material y métodos

Se estudiaron durante 4 años (2003-2007) ochenta pacientes con EF provenientes de cinco provincias de la República Argentina: 40 hombres hemigotas y 40 mujeres heterocigotas, distribuidos en 6 familias distintas; se incluyeron 11 varones y 5 mujeres menores de 15 años. La edad media al diagnóstico en los hombres fue de 26,9 años (rango: 6-51 años) y en las mujeres de 31,4 años (rango: 5-70 años).

El diagnóstico fue confirmado en todos los pacientes por pruebas enzimáticas de sangre en papel de filtro (adaptación del método desarrollado por Chamoles) y/o pruebas genéticas, en los casos que fueron necesarios, con gotas de sangre seca en papel filtro FTA® y reacción en cadena de la polimerasa.

Los pacientes fueron evaluados con examen completo dermatológico, neurológico, oftalmológico, cardiológico y clínico realizado por médicos de AADELFA (Asociación de Estudios y Difusión de Enfermedad de Fabry y Enfermedades Lisosomales en Argentina), grupo multidisciplinario creado para difusión, evaluación y tratamiento de enfermedades lisosomales.

Resultados

Las manifestaciones cutáneas se observaron en el 47% de los casos (**Gráfico 1**). Presentaron angioqueratomas el 82% de los hombres adultos (24/29) y el 34% (12/35) de las mujeres adultas. La localización más frecuente en los hombres fue en el área periumbilical (80% de los casos), escroto y pene (70%), glúteos (40%), labios (25%), dedos, tórax y brazos (12% de los casos), con lesiones con tendencia a la confluencia por regiones (**Fotos 1, 2 y 3**). En las mujeres, los angioqueratomas eran más pequeños, y diseminados, y más frecuentes en el tórax (70%

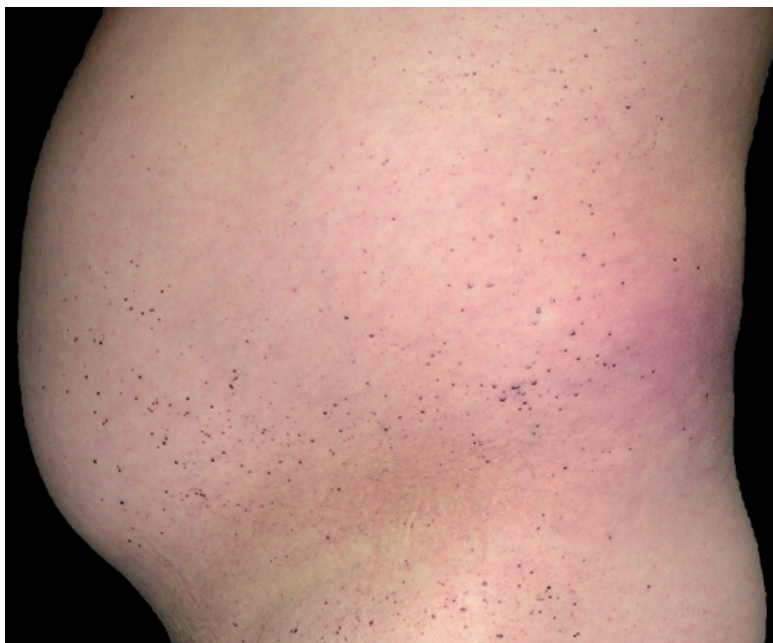


Foto 1. Angioqueratomas con típica distribución "en traje de baño".



Foto 2. Angioqueratomas y telangiectasias en mucosa labial.



Foto 3. Angioqueratomas en escroto y pene.

de los casos), región periumbilical (60%) y dedos (12,5%) (**Gráfico 2**).

Se observaron telangiectasias en la mucosa oral en el 50% de los pacientes hemiciotos y en el 25% de los pacientes heterociotos.

Mediante la anamnesis se evaluó la percepción del paciente en cuanto a su capacidad de sudoración y tolerancia al calor. Presentaron hipohidrosis e intolerancia al calor el 75% (22/29) de los adultos masculinos, el 31% de las adultas femeninas (11/35) y el 18% de las niñas (2/5).

Se buscaron correlaciones entre la presencia de angioqueratomas y los hallazgos sistémicos (**Gráfico 3**) y se encontraron acroparestesias en el 94,7% de los pacientes con angioqueratomas (37/39), hipohidrosis en el 94,7% (37/39), cornea verticilada en el 87% (33/39), proteinuria en el 82% (31/39), hipertrofia ventricular izquierda en el 33% (13/39) y falla renal en hemodiálisis en el 20,51% (8/39).

Discusión

La enfermedad de Fabry es un raro trastorno con signos y síntomas diversos e inespecíficos, descrita por primera vez en forma independiente por dos dermatólogos, William Anderson y Johannes Fabry, en el año 1898.^{11,12}

Se estudian 80 pacientes con enfermedad de Fabry provenientes de 6 familias distintas de Argentina, destacándose que los casos índices de 2 familias, que corresponden al 70% del total de casos, fueron diagnosticados por dermatólogos. En los estudios genéticos se encontró que cada familia tenía su propia mutación, en todos los casos fueron mutaciones puntuales; reportándose cuatro mutaciones nuevas a la literatura.¹³ En todos los casos se halló el fenotipo clásico, cuyas manifestaciones sistémicas fueron similares a las halladas en la literatura.

Las manifestaciones más frecuentes en nuestros pacientes fueron los síntomas neurológicos acroparestesias y crisis de dolor, halladas en 86% de los hombres y en 42% de las mujeres, así como la cornea verticilata como signo distintivo hallado en 83,3% de los hombres y en 63% de las mujeres.

Las manifestaciones dermatológicas estuvieron usualmente presentes en pacientes hemiciotos, y en menor frecuencia en mujeres y niños. Como informa la literatura, los angioqueratomas fueron la segunda manifestación más frecuente hallada en nuestros pacientes (83% en hombres y 34% en las mujeres).

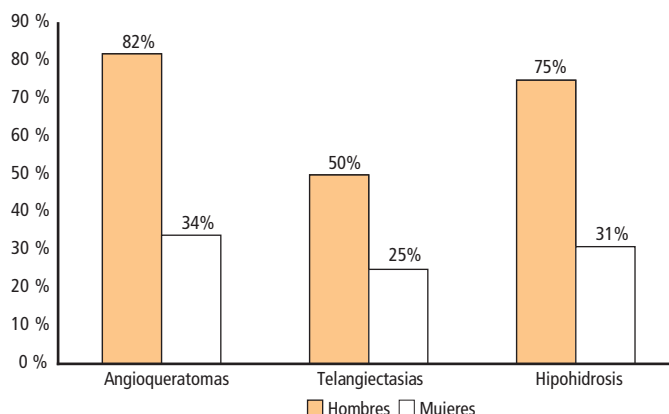


Gráfico 1. Prevalencia de manifestaciones cutáneas en pacientes con enfermedad de Fabry.

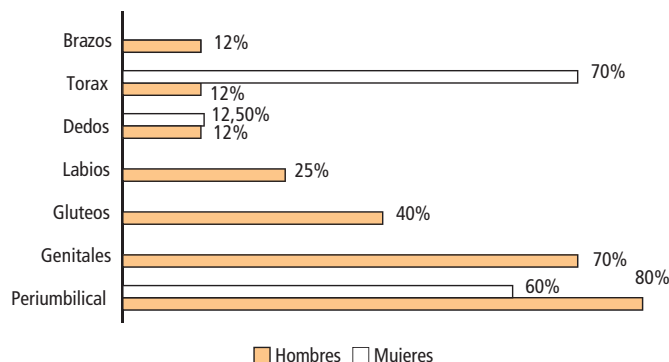


Gráfico 2. Distribución de los angioqueratomas.

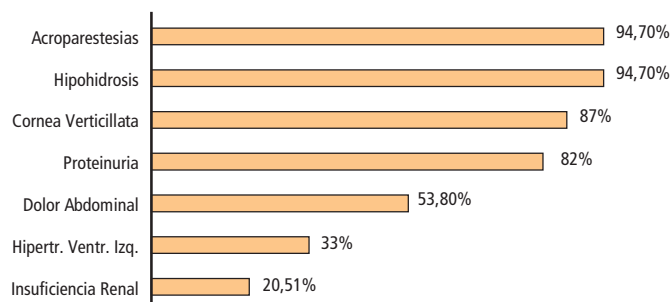


Gráfico 3. Correlación entre la presencia de angioqueratomas y hallazgos sistémicos.

Las pacientes femeninas tuvieron angioqueratomas aislados, discretos, y su localización en tórax y dedos de manos fue hallada más frecuentemente de lo esperado. Las telangiectasias estuvieron presentes en mayor medida en los hombres, hallándose e hipohidrosis e intolerancia al calor en 75% de los hombres

adultos, y en 32% de las mujeres, incluyendo a dos niñas. Se halló una correlación positiva entre la presencia de angioqueratomas y otros signos y síntomas tempranos de la enfermedad de Fabry, como acroparestesias, córnea verticillada y proteinuria.

Al comparar estos datos con los publicados por el Fabry Outcome Survey (FOS), en nuestra serie se encontró mayor frecuencia de angioqueratomas, telangiectasias e hipohidrosis en pacientes hemicígotos adultos y de telangiectasias e hipohidrosis en mujeres. En la serie de FOS hallaron mayor correlación con alteraciones neurológicas, cardiológicas, gastrointestinales y otorrinolaringológicas en los pacientes con angioqueratomas.¹⁴

Conclusión

La enfermedad de Fabry es un trastorno raro y a menudo subdiagnosticado, ya que debido a la variabilidad de su presentación clínica a menudo se subestima o retrasa el diagnóstico. Se destaca, en la amplia serie de casos comunicada, la presencia precoz de las manifestaciones dermatológicas. Por ello, enfatizamos el rol que desempeña el dermatólogo en el diagnóstico temprano de esta patología, por la posibilidad de ofrecer al paciente el tratamiento efectivo que impida su progresión y revierta la disfunción multiorgánica que lo lleva a la muerte prematura.

Referencias

1. Metha A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236-242.
2. Desnik RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: Mc Graw Hill; 2001:3733-3774.
3. Mac Dermot KD, Holmes A, Minners AH, Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-760.
4. Mac Dermot KD, Holmes A, Minners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier female. *J Med Genet* 2001;38:769-775.
5. Desnik RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-346.
6. Möhrenschrager M, Braun Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:189-196.
7. Metha A. New developments in the management of Anderson-Fabry disease. *Q J Med* 2002;95:647-653.
8. Schiffman R, Koop JB, Austin HA III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a controlled trial. *J Am Med Assoc* 2001;285:2743-2749.

9. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. *N Eng J Med* 2001;345:9-16.
10. Barbey F, Hayoz D, Widmer U, et al. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Curr Med Chem* 2004;2:277-286.
11. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (purpura papulosa haemorrhagica hebrae) *Arch Dermatol Syph* 1898;43:187-201.
12. Anderson WA. A case of angiokeratomas. *Brit J Dermatol* 1898;10:113-117.
13. Rozenfeld PA, Tarabuso AL, Ebner R, et al. A successful approach for the detection of Fabry patients in Argentina. *Clin Genet* 2006;69:334-348.
14. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. *Brit J Dermatol* 2007;157:331-337.
15. Galanos K, Nickolls L, Grigg L, et al. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Int Med J* 2002;32:575-584.
16. Larralde M, Boggio P, Amartino H, et al. Fabry disease. A study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. *Arch Dermatol* 2004;140:1440-1446.
17. Della Giovanna P. Del angioqueratomas a la Enfermedad de Fabry. *Dermatol Argent* 2004;10:263-268.



La cafeína protege a los ratones del cáncer de piel inducido por radiación UV.

En el estudio se les suministró un suplemento de cafeína (0,4 mg/ml) a los animales durante 1 a 2 semanas con su suministro de agua de beber, previo a la exposición a UVB. Dicho aporte arrojó niveles en sangre comparables a una toma de 3 a 5 tazas al día. Se encontró que la cafeína "estimula la apoptosis inducida por UVB, inhibe la fosforilación de Chk1 sobre Ser 435 inducida por UVB (mediada por ATR) y previene la disminución inducida por UVB de células mitóticas con ciclina B1 en la epidermis, que ocurre poco después de la irradiación con UVB". También se halló que la aplicación tópica de cafeína inmediatamente después de la exposición a UVB abrogó la reducción de queratinocitos mitóticos con ciclina B y estimuló considerables aumentos en apoptosis inducida por UVB. Al parecer, estos procesos serían independientes de p53.

Lu YP, et al.

Cancer Res 2008;68:2523-2529.

ACC

Acné: péptidos antimicrobianos.

La familia de las catelicidinas está constituida por péptidos antimicrobianos que protegen la piel contra las infecciones bacterianas. Se expresan en neutrófilos, mastocitos, queratinocitos y glándulas eccrinas. Los sebocitos también expresan este péptido y controlan in vitro al *S. aureus* y al *P. acnes*, actuando sinérgicamente con otro péptido, psoriasina. La glándula sebácea contribuye así a la defensa epitelial. La catelicidina contribuye más a la inflamación que rodea la glándula sebácea que a la defensa antimicrobiana.

Lee DY, et al.

J Invest Dermatol 2008;128:1863

(Carta al Editor).

AW

Resolución completa de la calcifilaxis recurrente con tiosulfato de sodio endovenoso a largo plazo.

Se trataba de una mujer de 35 años de edad, obesa, en hemodiálisis domiciliaria, que presentó nódulos subcutáneos indurados dolorosos, histológicamente característicos de calcifilaxis. Después del fracaso del tratamiento convencional, la paciente comenzó con una infusión endovenosa de 25 g de tiosulfato de sodio, tres veces por semana. Dos semanas después de comenzar el tratamiento, el dolor desapareció completamente. A las 12 semanas, las lesiones curaron y se detuvo el tratamiento.

Subramaniam K, et al..

Australas J Dermatol 2007; 49: 30-34.

LJ