

Mutaciones heterocigóticas en el gen de la α -galactosidasa A en dos pacientes con ACV criptogénico

α -galactosidase A Heterozygous mutations gene in two patients with cryptogenic stroke

Laura Lucía Peña Guzmán (1), Jesús Hernán Rodríguez Quintana (2), Clímaco Ernesto Ojeda Moncayo (3)

RESUMEN

La enfermedad de Fabry es una enfermedad genética con herencia ligada al cromosoma X recesiva, en la que se encuentra afectada la actividad de la enzima lisosomal α -galactosidasa A (GLA), con acumulación de diferentes metabolitos como la globotriaosilceramida (GL 3) y la globotriaosilceramida deacilada (liso GL 3), responsables de la disfunción multiorgánica y de las diversas manifestaciones fenotípicas, comprometiendo principalmente: sistema nervioso, piel tracto gastrointestinal, corazón y riñón.

La manifestación neurológica más temprana es el dolor neuropático, sin embargo se pueden encontrar síntomas gastrointestinales, en piel y ojo, mientras que el daño renal y cardiaco se presentan como manifestaciones tardías al igual que el ataque cerebrovascular (ACV) que se presenta en la adultez.

A continuación presentamos dos casos clínicos de pacientes con ACV criptogénico con mutaciones heterocigotas en el gen de la α -galactosidasa A

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Fabry, α -galactosidasa A, ACV criptogénico (DeCS).

SUMMARY

Fabry's disease is a recessive X linked genetic disorder in which lysosomal enzyme alpha-galactosidase A activity is affected, with accumulation of different kind of metabolites such as globotriaosylceramide and the deacylated globotriaosylceramide which are responsible for the multi-organ dysfunction that is seen in this disease, and also of the several phenotypic manifestations, mainly in nervous system, skin, gastrointestinal tract, heart and kidney.

Earlier neurological manifestation is neuropathic pain could finding also gastrointestinal tract, skin and eye complaints while Cardiac and renal damage present later like as cerebrovascular disease which presents in adulthood.

Two clinical cases of young patients with cryptogenic stroke with heterozygous mutations for Fabry's disease are presenting below.

KEY WORDS: Fabry disease, alpha- galactosidase, cryptogenic stroke (MeSH).

(1) Residente de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

(2) Neurólogo clínico, neurofisiólogo. Profesor de la Universidad del Rosario. Coordinador del Servicio de Neurología en la fundación Cardioinfantil. Grupo Neuro Urosario.

(3) Neurólogo clínico, neurofisiólogo. Coordinador del Servicio de Neurología en el Hospital Universitario Mayor.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry o enfermedad de Anderson Fabry fue descrita en el año 1898 por Johannes Fabry y William Anderson como una enfermedad de depósito lisosomal de herencia ligada al X recesiva (1), con una frecuencia estimada de 1 en 117.000 nacidos vivos (2) y caracterizada por la actividad nula o deficiente de la enzima α -galactosidasa A, acumulándose glicosfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida y globotriaosilceramida deacilada (3-5). Estos glicosfingolípidos se depositan preferencialmente en el endotelio vascular y células musculares lisas, causando isquemia tisular por oclusión de vasos sanguíneos (4).

Por el tipo de herencia, afecta con más frecuencia a hombres que a mujeres y puede comprometer el sistema nervioso central, autónomo y periférico (6), este último con compromiso de fibras nerviosas pequeñas, produciendo acroparestesias (3,6) y dolor en el 60-80 % de los niños y niñas afectados (3); entre las manifestaciones clínicas de inicio temprano también se encuentran las gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea (3); cutáneas como angioqueratomas e hipohidrosis y en las oculares, las opacidades corneales son las más frecuentes (3).

El daño renal se relaciona con microalbuminuria y proteinuria entre la segunda y tercera década de vida, condicionando la progresión a nefropatía (3). La enfermedad puede afectar el sistema cardiovascular produciendo disfunción sistodiastólica, cardiomiopatías restrictivas e hipertróficas, arritmia, angina, disnea, anormalidades en el sistema de conducción y valvular (3,7).

Presentación del primer caso

Mujer de 42 años de edad que consulta por cuadro clínico de 3 horas de evolución de parestesias ascendentes en pie derecho, seguido de hipoestusias y cefalea holocraneana de aparición progresiva tipo peso de intensidad moderada asociada a náuseas, fotofobia y sonofobia que se autolimitó en 24 horas, la hemiparesia persistió por 3 días. Paciente sin antecedentes patológicos.

Al examen neurológico de ingreso, presentó paresia en hemicuerpo derecho (fuerza: 4/5) sin otros hallazgos. Se realizó tomografía de cráneo simple que fue normal, y resonancia magnética cerebral que mostró infartos lacunares en territorio de arteria cerebral anterior izquierda, con doppler de vasos de cuello y ecocardiograma transtorácico normal, Holter EKG de 24 horas con extrasístoles supraventriculares aisladas sin otros hallazgos, angiogramografía de vasos de cuello con contraste que reportó disminución difusa en el calibre de ambas arterias carótidas internas desde su origen. Dado estos hallazgos se realizó panangiogramografía cerebral que mostró leves alteraciones segmentarias de calibre en pilas de moneda en los segmentos V4, asociados a leve elongación

de las arterias carótidas internas, con los cuales se orientó el diagnóstico a displasia fibromuscular. Además, demostró múltiples alteraciones de calibre arterial de vasos pequeños, especialmente de ramas de arterias cerebrales anteriores y un aneurisma de cuello ancho de la arteria pericallosa derecha.

La angiogramografía cerebral con contraste reportó aneurisma sacular, milimétrico originado en la emergencia de la arteria pericallosa izquierda e hipoplasia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior derecha. La serología fue no reactiva, colesterol total y triglicéridos normales, anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM normales, ANAS negativos.

Se realizó análisis genético molecular por secuenciación del gen GLA como estudio de extensión en ACV de paciente joven, encontrando mutaciones con cigocidad heterocigota en el intron 4 (NM_000169.2: c.639 +68 A>G o IVS4 + 68 A>G rs3027589) intron 6 (g.14843 C>T o IVS6-22 C>T rs2071228) y secuencia 5' UTR (NM_000169.2:C.-12G>A rs3027585). Se midieron niveles de enzima alfa galactosidasa A en leucocitos y niveles sanguíneos de liso GL 3 los cuales fueron normales.

Presentación del segundo caso

Mujer de 36 años con tres meses de evolución de cefalea hemicraneana izquierda de aparición progresiva opresiva de intensidad moderada no irradiada, asociada a tinnitus y disartria de una hora de duración, vértigo que persiste al momento de la consulta y tres episodios eméticos de contenido alimenticio sin otros síntomas. Como antecedentes de importancia esta paciente presentó mielomeningocele en la infancia y tenía una derivación ventriculoperitoneal. Al momento del ingreso el examen neurológico fue normal.

Se realizó tac de cráneo simple que evidenció hipodensidad cerebelosa izquierda sugestiva de foco de cerebritis vs. infarto, por lo que se realizó resonancia magnética cerebral con contraste que mostró malformación de Chiari tipo II, ventriculomegalia con leves signos de actividad hidrocefálica aguda e infarto agudo con signos de transformación hemorrágica en el territorio vascular de la rama lateral de la arteria cerebelosa superior izquierda

El ecocardiograma transesofágico y el holter EKG de 24 horas fueron normales. La angiogramografía de vasos de cuello con contraste no mostró signos de disección arterial, como hallazgo incidental mostró origen bovino de las arterias carótidas comunes y agenesia del segmento A1 derecho.

Los paraclínicos realizados en sangre fueron los siguientes: nitrógeno ureico en sangre, creatinina, electrolitos, tiempos de coagulación normales, colesterol total 167, colesterol HDL 49, triglicéridos 80, el hemograma de ingreso mostró leve leucocitosis (leucocitos: 12.91, neutrófilos 63.1 %, linfocitos 30.1 %, monocitos 5.8 %, eosinófilos 0.7 %,

basófilos 0.3 %) por lo que se realizó pcr y procalcitonina que fueron normales, el hemograma de control al día siguiente fue normal.

Se realizó análisis genético molecular por secuenciación del gen GLA encontrando mutaciones heterocigotas una en el intron 6 (g.14843 C>T IVS6-22 C>T rs2071228) y otra en la región promotora (NM_000169.2:c.-105A>G rs3027583). Se midieron niveles de enzima alfa galactosidasa A en leucocitos y niveles sanguíneos de liso GL3, los cuales fueron normales.

DISCUSIÓN

La etiología del ACV en paciente joven es amplia y la enfermedad de Fabry es un diagnóstico que se debe tener presente una vez se descarten patologías más frecuentes, tal como se orientó en el diagnóstico de estos casos y por lo que finalmente se consideró solicitar la secuenciación del gen GLA. Esta enfermedad puede también manifestarse con aneurismas, hemorragia intracerebral, trombosis venosa cerebral, disección carotídea, microsangrados, amnesia global transitoria, meningitis aséptica, demencia y depresión (5).

La prevalencia del ACV en pacientes con enfermedad de Fabry se ha calculado en 6.9 % y 4.3 % entre hombres y mujeres respectivamente, contrario a nuestros casos, donde ambos corresponden a mujeres; la mediana de edad del primer accidente cerebrovascular es de 39 años en hombres y 46 años en mujeres, lo que corroboramos en este reporte donde las edades eran menores de 46 años. Además se ha documentado una alta prevalencia de otras comorbilidades como hipertensión arterial, cardiopatía y nefropatía, que no se relaciona en este reporte (3). A pesar de que la presentación del ACV en pacientes con esta enfermedad usualmente no es la primera manifestación neurológica, se han descrito casos en donde su manifestación ocurre antes de conocerse el daño cardíaco o renal (8), de tal forma que solo el compromiso neurológico como es evidente en estos reportes no excluye la patología.

En los pacientes con enfermedad de Fabry pueden encontrarse afectación tanto de gran vaso como de pequeño vaso (5), siendo esta última la más prevalente, contrario a lo que se vio en nuestros pacientes.

La frecuencia de esta patología en paciente joven con ACV se ha estimado en algunos estudios en 1.2 % y son más frecuentes los infartos en el sistema vertebrobasilar, lo cual se correlaciona con algunos cambios estructurales, como el caso de la dolicoectasia (9), evidenciado en uno de nuestros casos, donde el territorio comprometido fue el vertebrobasilar pero sin dolicoectasia. También se pueden presentar infartos en la circulación anterior y estos pueden ser corticales o subcorticales (5). En un estudio con 70

pacientes se encontró la dolicoectasia basilar presente en el 55.5 % de hombres y 34.8 % de mujeres, hallazgo propuesto como un marcador temprano de afectación neurovascular (10). Entre otros hallazgos imagenológicos que se pueden evidenciar en esta enfermedad se encuentran un mayor diámetro de la arteria basilar (11), vasos cerebrales dilatados y tortuosos, hiperintensidades en la sustancia blanca generalmente periventriculares y simétricas y el signo de pulvinar que corresponde a hipertintensidades en el T2 potenciado usualmente de forma bilateral (5).

El gen de la α -galactosidasa A se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X, en la posición Xq22, y está formado por 7 exones los cuales se distribuyen sobre 12.436 pares de bases. Se han descrito más de 600 mutaciones causantes de enfermedad de Fabry (5), entre estas: pequeñas deleciones e inserciones, mutaciones splicing, missense y nonsense (3).

Anteriormente se creía que las mujeres heterocigotas eran solo portadoras y no podían manifestar la enfermedad, hoy se sabe que esta se puede manifestar y la clínica puede variar dependiendo de la mutación, incluso pueden llegar a presentar todos los síntomas, dada la lionización por la cual uno de los dos cromosomas X es inactivado de manera aleatoria para compensar la carga genética (3). Esto hace que el diagnóstico de la enfermedad sea mucho más complejo en mujeres que en hombres.

De un diagnóstico temprano depende el inicio oportuno del tratamiento, es decir, la terapia de reemplazo enzimático. Si hay sospecha clínica de la enfermedad debe realizarse una medición de la actividad de la enzima en plasma o en leucocitos, sin embargo, esta prueba puede dar falsos negativos tal como se observó en un estudio con 21 pacientes mujeres portadoras, de las cuales solo el 67 % tenía la actividad de la enzima reducida (12). De esta forma en el abordaje diagnóstico de una mujer sintomática en muchas ocasiones es necesario realizar el análisis del gen de la α -galactosidasa A (3).

La medición de los niveles en plasma de globotriaosilceramida constituye otra ayuda diagnóstica para la enfermedad pero también puede encontrarse normales en mujeres (3).

Presentamos dos casos clínicos de pacientes femeninas con ACV, una de 42 años y la otra de 36 años, el primer caso con infartos lacunares en circulación anterior, un aneurisma de la arteria pericallosa derecha y patrón en pilas de monedas en la arteria vertebral; en el segundo caso con infarto en circulación vertebrobasilar con transformación hemorrágica. Las dos pacientes con mutaciones heterocigotas en regiones no codificantes del gen GLA. La actividad de α -galactosidasa A en leucocitos además de los niveles de liso GL 3 fueron normales, y su resultado no descarta esta patología. En los dos casos no se encontró otro factor de

riesgo positivo que explique el ACV, de tal forma que las dos pacientes deben continuar seguimiento para evaluar la presentación de otra manifestación sistémica.

CONCLUSIONES

El ACV criptogénico sigue siendo un reto diagnóstico y muchas de las patologías como la enfermedad de Fabry que son una causa infrecuente de ACV cuando se sospechan en ocasiones no logran confirmarse como ocurrió

con estas pacientes. Sin embargo siempre que se estén en casos como este debe seguirse indagando acerca de todas las probabilidades existentes antes de determinar que el ACV sea criptogénico.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Alipourfetrati S, Saeed A, Norris JM, Sheckley F, Rastogi A. A Review of Current and Future Treatment Strategies for Fabry Disease: A Model for Treating Lysosomal Storage Disease. *J Pharmacol Clin Toxicol*. 2015;3(3):1051.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–54.
3. Germain DP. Fabry disease. Germain Orphanet. *Journal of Rare Diseases*. 2010;5:30.
4. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):791–95.
5. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al. Cerebrovascular Involvement in Fabry Disease Current Status of Knowledge. *Stroke*. 2015;46(1):302–13.
6. Tanislav C, Kaps M, Rolfs A, Böttcher T, Lackner K, Paschke E, et al. Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study. *Eur J Neurol*. 2011;18(4):631–36.
7. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and α -galactosidase A activity. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1088–97.
8. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009;40(3):788–94. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526293
9. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9499):1794–96.
10. Politei J, Schenone AB, Burlina A, Blanco M, Lescano S, Szlago M, et al. Vertebrobasilar dolichoectasia in Fabry Disease: the earliest marker of neurovascular involvement?. *J Inborn Errors Metab Screening*. 2014;2:2326409814541246. doi:10.1177/2326409814541246
11. Fellgiebel A, Keller I, Martus P, Ropele S, Yakushev I, Böttcher T, et al. Basilar artery diameter is a potential screening tool for Fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(3):294–99. doi: 10.1159/000322558
12. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta*. 2005;353(1-2):201–3.