

Angina microvascular en enfermedad de Fabry: A propósito de un caso

Reportes de Casos

agustinvignatti96@gmail.com

ORCID 0009-0005-9559-3033

alanoesqer@gmail.com

ORCID 0009-0001-7391-6453

mauroleandrogarcia@gmail.com

ORCID 0009-0004-1612-3192

agfurrer@gmail.com

ORCID 0009-0008-9276-6666

chaves.emiliano@gmail.com

ORCID 0009-0005-6145-3876

Vignatti Agustín¹, Oesquer Alan¹, García Mauro¹, Furrer Agustin², Chaves Emiliano².

Resumen

La enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) o enfermedad de Fabry es una patología de herencia genética ligada al cromosoma X, derivada de mutaciones en el gen que codifica la enzima α -galactosidasa. El déficit de dicha enzima genera depósito lisosomal sistémico de residuos alfa-galactosil terminales de glicolípidos y glicoproteínas. La isquemia miocárdica en Fabry se produce por aumento de la demanda de oxígeno del miocardio hipertrófico, debido a la disminución de la densidad capilar y compromiso de los pequeños vasos por depósito de estos glicolípidos. El reemplazo enzimático constituye el tratamiento de elección para este tipo de angina microvascular. Paciente femenina de 60 años, con obesidad e hipotiroidismo, antecedentes familiares y personales de enfermedad de Fabry diagnosticada 20 años antes y tratamiento específico de reemplazo enzimático (Agalsidasa alfa), el cual abandonó. Es portadora de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) por prevención primaria. Ingresó al servicio de Cardiología del Hospital J. M. Cullen, por episodios de dolor centrotorácico opresivo de 2 meses de evolución, clase funcional II, que cedían con el reposo. No presentaba hallazgos patológicos en el examen físico. Sin cambios isquémicos en el electrocardiograma ni elevación de biomarcadores cardíacos. Se realizó ecocardiograma que evidenció hipertrofia ventricular izquierda concéntrica severa con función sistólica deprimida severa a expensas de hipoquinesia global y difusa, e hipertrofia de la pared libre del ventrículo derecho, destacándose que en ecocardiograma previo presentaba función sistólica ventricular izquierda conservada. Se realizó cinecoronariografía la cual no mostró lesiones significativas de los vasos epicárdicos. Se interpretó como angina microvascular secundaria a EAF. Se reinició tratamiento de reemplazo enzimático con el cual la paciente se mantuvo asintomática. La angina microvascular es la causa más frecuente de dolor torácico en pacientes con EAF, debido al compromiso de la microvasculatura por el depósito de glucolípidos, siendo el reemplazo enzimático el tratamiento más eficaz para esta entidad.

Palabras clave

Enfermedad de Fabry, angina microvascular, reemplazo enzimático, miocardiopatía hipertrófica.

Abstract

Anderson–Fabry disease (AFD), a genetic disorder linked to the X chromosome, is caused by mutations in the gene encoding the enzyme α -galactosidase A. The resulting enzyme deficiency leads to a systemic lysosomal accumulation of alpha-galactosyl residues in glycolipids and glycoproteins. In AFD, myocardial ischemia is caused by an increased oxygen demand in the hypertrophic myocardium, which is exacerbated by reduced capillary density and small vessel compromise due to glycolipid deposits. Enzyme replacement therapy (ERT) is the treatment of choice for this form of microvascular angina. We present the case of a 60-year-old obese, hypothyroid female with a personal and family history of Fabry disease, diagnosed 20 years prior. She had discontinued her specific enzyme replacement treatment (agalsidase alfa) and was a carrier of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) for primary prevention. She was admitted to the Cardiology department of J. M. Cullen Hospital due to two months of oppressive, central chest pain. The pain, classified as functional class II, resolved with rest. The physical exam was unremarkable. The electrocardiogram showed no acute ischemic changes, and cardiac biomarkers were not elevated. An echocardiogram revealed severe concentric left ventricular hypertrophy with severely depressed systolic function due to diffuse global hypokinesis, as well as hypertrophy of the right ventricular free wall. A previous echocardiogram had shown preserved left ventricular systolic function. Coronary angiography did not show significant lesions in the epicardial vessels. The patient's condition was interpreted as microvascular angina secondary to AFD. She restarted enzyme replacement therapy, and her symptoms resolved. Microvascular angina is the most frequent cause of chest pain in AFD patients due to microvascular compromise from glycolipid deposits, and enzyme replacement therapy is the most effective treatment for this condition.

Key words

Fabry disease, microvascular angina, enzyme replacement therapy, hypertrophic cardiomyopathy.

SigMe.

Revista de la Facultad
de Ciencias Médicas,
número 3, 2025

Recepción: 7/6/2024

Aprobación: 9/9/2025

URL:

<https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/publicaciones/index.php/sigme/e/s/issue/archive>

DOI:

10.14409/sigme.2025.4.e0027



Esta obra está bajo una
Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-
CompartirIgual
4.0 Internacional.

Introducción

La enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) o enfermedad de Fabry, descrita por primera vez por Johannes Fabry y William Anderson en 1898, es una patología de herencia genética ligada al cromosoma X, derivada de mutaciones en el gen que codifica la enzima α -galactosidasa. Es una enfermedad de depósito lisosomal de residuos alfa-galactosil terminales de glicolípidos y glicoproteínas, que en condiciones normales son hidrolizados por la α -galactosidasa (Barón & Barón, 2008; Gómez et al., 2013).

La enfermedad tiene una importante penetrancia en hombres (homocigotas), mientras que en las mujeres la presentación suele ser oligosintomática y más tardía (Gómez et al., 2013). La forma atípica se caracteriza por presentar actividad residual de la enzima, con síntomas menos severos. Los portadores pueden manifestar signos leves en la infancia y complicaciones cardíacas en la edad adulta (Gómez et al., 2013). En la EAF, la isquemia miocárdica suele ocurrir debido al aumento de la demanda de oxígeno del miocardio hipertrófico, combinado con la disminución de la densidad capilar y el compromiso de los pequeños vasos por depósitos de glucolípidos en el músculo y el endotelio.

La angina microvascular es una causa frecuente de dolor torácico en pacientes con EAF. Se manifiesta con episodios anginosos o dolor torácico atípico y, muy raramente, infarto de miocardio. Se relaciona con el aumento de la demanda de oxígeno del miocardio, asociado a la disminución de la densidad capilar por depósito de glucolípidos en el músculo cardíaco y al incremento en la presión de llenado diastólico, lo que disminuye drásticamente la reserva de flujo coronario. Los depósitos también se producen en las células endoteliales, interfiriendo en la vía del óxido nítrico y causando vasoespasmos de la microcirculación (Matoba et al., 2019).

Esto fue demostrado en el trabajo de Frustaci et al. (2014), donde se realizó biopsia endomiocárdica a 13 pacientes con EAF y angina, observándose al examen histológico estrechamiento del lumen de los vasos intramurales, proliferación de células musculares y endoteliales, ambas infiltradas por glucolípidos. Esta fisiopatología es compartida por muchas enfermedades de depósito que conducen a miocardiopatías restrictivas.

Información del paciente

Se presentó el caso de una paciente femenina de 60 años, con antecedentes de obesidad e hipotiroidismo. Presentaba un historial familiar y personal de enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) diagnosticada a los 40 años, para la cual recibía tratamiento específico de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa. Además, era portadora de un

cardiodesfibrilador implantable (CDI), el cual se le implantó a los 52 años debido a un antecedente de síncope con taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS) posterior, inducida en un estudio electrofisiológico. En el contexto de la pandemia mundial por COVID-19, la paciente abandonó su tratamiento de reemplazo enzimático y el seguimiento médico.

Hallazgos clínicos

La paciente ingresó al servicio de Cardiología del Hospital J. M. Cullen por episodios de dos meses de evolución de dolor centrotorácico opresivo, que se presentaban en clase funcional II, sin irradiación, con una intensidad de 5/10 y que persistían por 20 minutos en reposo. Dichos episodios se volvieron más frecuentes en el último tiempo, manifestando en ocasiones dolores torácicos con una mínima clase funcional.

Al examen físico, la paciente se encontraba normotensa (110/80 mmHg), con una frecuencia cardíaca de 75 lpm y buen aspecto general. Los ruidos cardíacos eran normales con silencios libres, sin particularidades en la auscultación pulmonar y no se hallaron signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

Se le realizó un electrocardiograma, donde se constataron signos de sobrecarga ventricular tanto izquierda como derecha, pero sin cambios isquémicos agudos. En la radiografía de tórax (Figura 1) se observó cardiomegalia (índice cardior torácico mayor a 0.5), a expensas de un crecimiento ventricular izquierdo. Finalmente, se solicitaron biomarcadores cardíacos (troponina T), que se encontraron dentro de rangos normales.

Evaluación diagnóstica

La paciente aportó un ecocardiograma Doppler realizado a los 58 años, donde se objetivó un ventrículo izquierdo con diámetros conservados, hipertrofia concéntrica y una función sistólica ventricular izquierda (FSVI) conservada (fracción de eyección del 57 % por el método de Simpson).

Se decidió realizar un nuevo ecocardiograma Doppler, en el que se constataron espesores parietales severamente aumentados de forma concéntrica (septum en diástole de 20 mm y pared posterior en diástole de 21 mm), con una FSVI levemente deprimida (fracción de eyección del 45 % por el método de Simpson), a expensas de una hipocinesia septal basal y una hipocinesia leve del resto de los segmentos.

Se evidenció un patrón de llenado ventricular izquierdo restrictivo, lo que denota una disfunción diastólica secundaria a la severa hipertrofia ventricular izquierda. Se constató también hipertrofia de la pared libre ventricular derecha.

No se demostraron valvulopatías significativas, movimiento anterior sistólico de la válvula mitral ni velocidades aumentadas a nivel del tracto de salida ventricular izquierdo. Se decidió avanzar con una cinecoronariografía diagnóstica. La misma informó arterias coronarias libres de lesiones ateroscleróticas y no se observaron vasoespasmos posteriores a la inyección intracoronaria de nitroglicerina.

Intervención terapéutica

En consenso multidisciplinario con el Heart Team, se decidió reanudar el tratamiento específico de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa, que había sido suspendido por la paciente durante la pandemia de COVID-19.

El reemplazo enzimático con agalsidasa alfa (a una dosis habitual de 0.2 mg/kg cada 14 días por infusión endovenosa) demostró reducir la acumulación lisosomal de globotriaosilceramida (Gb3) y sus derivados. Este tratamiento estabilizó la función cardíaca, previno la progresión de la miocardiopatía y atenuó los síntomas microvasculares como el dolor torácico. Varios estudios mostraron la eficacia de esta intervención en la reversión parcial de la disfunción miocárdica y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes (Barón & Barón, 2008; Kitani et al., 2019).

Asimismo, se estableció el reinicio del seguimiento clínico especializado, con monitoreo funcional, imagenológico y laboratorial seriado, bajo un enfoque integral y centrado en la enfermedad multisistémica.

No se consideró necesario el agregado de antianginosos tradicionales, dado que los síntomas se interpretaron como secundarios a la fisiopatología microvascular específica de la EAF y se esperaba una respuesta clínica favorable con la restitución del tratamiento causal.

Seguimiento de resultados

Nuestra paciente se mantuvo libre de síntomas a los 4 meses de iniciado el tratamiento, lo que pondera al tratamiento enzimático como el más eficaz para la angina microvascular en EAF.

Discusión

Es importante destacar que, de no haber contado con el diagnóstico previo de Fabry, el diagnóstico y el tratamiento consecuente probablemente se habrían realizado en un plazo mayor. Esto se debe a que, al tratarse de una paciente de sexo femenino, con manifestaciones cardíacas oligosintomáticas, no se habría considerado como primera opción diagnóstica la angina microvascular secundaria a una miocardiopatía restrictiva por enfermedades de depósito.

En la literatura, en casos similares sin diagnóstico previo de EAF, se arribó a este diagnóstico a partir de manifestaciones sistémicas extracardíacas o de hallazgos de miocardiopatía restrictiva en el ecocardiograma Doppler (Kitani et al., 2019). Si bien se ha postulado que el dolor anginoso podría ser una manifestación precedente al desarrollo de hipertrofia (Frustaci et al., 2014), no se justifica el cribado de EAF en pacientes que se presentan con dolor torácico y arterias coronarias sin lesiones obstructivas.

En una serie de 663 pacientes con y sin hipertrofia ventricular que se presentaron con dolor de pecho y arterias coronarias epicárdicas normales, se les realizó un estudio genético para EAF, hallándose una prevalencia de solo 0.15 % (Hernández-Hernández et al., 2021).

Sin embargo, la prevalencia de angina microvascular y vasoespasmo coronario parece ser alta en los pacientes con enfermedad de Fabry. En el trabajo japonés de Kitani et al. (2019), se llevó a cabo un test de acetilcolina en 9 pacientes

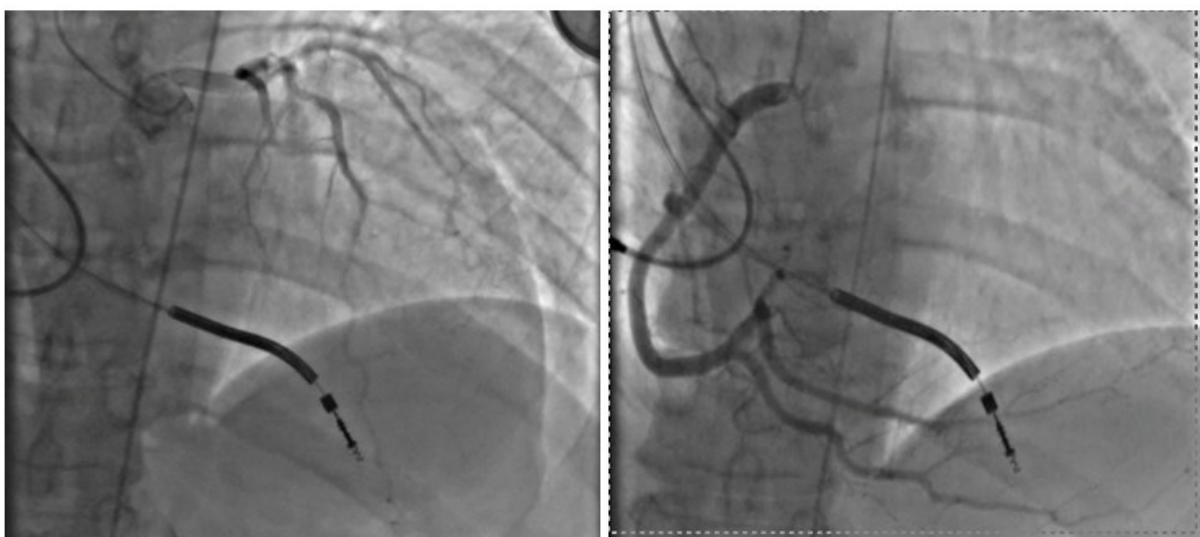


Figura 1. Radioscopia hecha en sala de hemodinamia mientras la paciente se realiza una angiografía coronaria (cinecoronariografía) para buscar y estudiar enfermedad coronaria, observación de cardiomegalia.

con EAF y dolor de pecho en reposo, desencadenando vasoespasmos en 8 de los 9 pacientes (89%), lo que demostró la importancia de la fisiopatología previamente explicada. Cabe destacar que 7 de estos 9 pacientes eran mujeres, aunque el escaso tamaño de la muestra impide realizar asociaciones estadísticas (Kitani et al., 2019).

En la revisión de Barón et al. (2008) se presentaron pacientes con EAF y angina, con abandono del tratamiento específico o sin su inicio, y con coronarias normales. Estos perfiles de pacientes fueron muy similares a los de nuestro caso. Fueron tratados con agalsidasa alfa y beta, mostrando una mejoría de los síntomas y un aumento de la FSVI a los 18 meses de iniciado el tratamiento. Los 9 pacientes del trabajo de Kitani obtuvieron resultados similares (Kitani et al., 2019).

Se concluye que la angina microvascular o vasoespástica es la causa más frecuente de dolor anginoso en la EAF, siendo el reemplazo enzimático el tratamiento más eficaz para esta entidad.

Conflicto de intereses

El estudio no recibió financiamiento. Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Consentimiento informado

El paciente brindó su consentimiento informado para la realización del presente reporte de caso. Se garantizó durante dicho proceso la confidencialidad de sus datos.

Referencias bibliográficas

Barón, A. M. O., & Barón, C. A. (2008). Compromiso cardiovascular en la enfermedad de Fabry. *Revista Colombiana de Cardiología*, 15(3), 147–153. [https://doi.org/10.1016/S0120-5633\(08\)70071-3](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(08)70071-3)

Chimentí, C., Morgante, E., Tanzilli, G., Mangieri, E., Critelli, G., Gaudio, C., Russo, M. A., & Frustaci, A. (2008). Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circulation: Heart Failure*, 1(3), 161–169. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.769729>

Frustaci, A., Russo, M. A., Francone, M., & Chimentí, C. (2014). Microvascular angina as prehypertrophic presentation of Fabry disease cardiomyopathy. *Circulation*, 130(17), 1530–1531. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012178>

Gómez, M. G., Varas, C., Morales, M., Bonacic, F., Álvarez, M., & Rojas, A. (2013). Compromiso cardíaco en pacientes con enfermedad de Fabry. *Revista Chilena de Cardiología*, 32(1), 28–33. <https://doi.org/10.4067/S0718-85602013000100003>

Hernández-Hernández, A., Díez-López, C., Azevedo, O., & colaboradores. (2021). Screening of Fabry disease in patients with chest pain without obstructive coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 14(5), 948–950. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10097-2>

Kitani, Y., Nakagawa, N., Sakamoto, N., Takeuchi, T., Takahashi, F., Momosaki, K., Nakamura, K., Endo, F., Maruyama, H., & Hasebe, N. (2019). Unexpectedly high prevalence of coronary spastic angina in patients with Anderson-Fabry disease. *Circulation Journal*, 83(2), 481–484. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0734>

Matoba, T., Nakano, Y., & Tsutsui, H. (2019). Unexpected, but reasonable association between Anderson-Fabry disease and coronary vasospasm. *Circulation Journal*, 83(2), 283–284. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-1355>