

# Maternidad y enfermedad de Fabry: lecciones de un caso clínico

## Motherhood and Fabry disease: Lessons from a clinical case.

Enrique Federico Ortigón Ibarra,<sup>1</sup> Francisco Mejía Romo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Ginecoobstetra, Departamento de Embarazo de Alto Riesgo.

Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecoobstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La enfermedad de Fabry es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X que afecta a las mujeres de manera heterogénea. Durante el embarazo puede representar desafíos adicionales como consecuencia de sus efectos multisistémicos.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 35 años, con enfermedad de Fabry durante su primer embarazo. A pesar de ser portadora asintomática recibió cuidados prenatales especializados con un equipo multidisciplinario y profilaxis con aspirina. El parto se indujo a las 39 semanas indicado por ruptura prematura de membranas, con cesárea debido al riesgo de pérdida del bienestar fetal. El recién nacido no mostró anomalías aparentes; el análisis histopatológico de la placenta reveló hallazgos de isquemia. La paciente no experimentó complicaciones posparto y fue dada de alta a las 48 horas de la cesárea.

**CONCLUSIONES:** Este caso subraya la importancia de la vigilancia prenatal y la atención multidisciplinaria en pacientes con enfermedad de Fabry para optimizar los desenlaces obstétricos y perinatales. También destaca la necesidad de más estudios y guías clínicas específicas para mejorar la atención durante el embarazo en esta población.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Fabry; embarazo; cuidados prenatales; atención multidisciplinaria; desenlaces perinatales.

### Abstract

**BACKGROUND:** Fabry disease is a rare X-linked genetic disorder that affects women heterogeneously. During pregnancy it may present additional challenges due to its multisystemic effects.

**CLINICAL CASE:** 35-year-old patient with Fabry disease during her first pregnancy. Despite being an asymptomatic carrier, she received specialized prenatal care with a multidisciplinary team and aspirin prophylaxis. Labor was induced at 39 weeks, indicated by preterm premature rupture of membranes, with cesarean section because of the risk of loss of fetal well-being. The neonate had no obvious abnormalities; histopathologic analysis of the placenta showed evidence of ischemia. The patient had no postpartum complications and was discharged 48 hours after cesarean section.

**CONCLUSIONS:** This case highlights the importance of prenatal surveillance and multidisciplinary care in patients with Fabry disease to optimize obstetric and perinatal outcomes. It also highlights the need for further studies and specific clinical guidelines to improve care during pregnancy in this population.

**KEYWORDS:** Fabry disease; Pregnancy; Prenatal care; Multidisciplinary care.

#### Correspondencia

Enrique Federico Ortigón Ibarra  
dr.enriqueortegon@gmail.com

**Recibido:** julio 2024

**Aceptado:** septiembre 2024

#### Este artículo debe citarse como:

Ortigón-Ibarra EF, Mejía-Romo F. Maternidad y enfermedad de Fabry: lecciones de un caso clínico. Casos Clínicos de GOM 2025; 2 (3): 45-48.

<https://doi.org/10.24245/gom.v1i12.27>  
[www.casosclnicosdegom.org.mx](http://www.casosclnicosdegom.org.mx)

## ANTECEDENTES

La enfermedad de Fabry, también llamada enfermedad de Anderson-Fabry, es un trastorno de almacenamiento lisosomal raro, ligado al cromosoma X.<sup>1</sup> Las variantes patogénicas en el gen GLA, que codifica para la alfa-galactosidasa A, conducen a deficiencia o reducción de la actividad enzimática que resulta en depósito de globotriaosilceramida (GL3) y glucoesfingolípidos en los lisosomas, relacionada con secuelas en casi todos los órganos.<sup>1,2,3</sup> Gran parte de la acumulación de GL3 ocurre en la vasculatura del cuerpo, lo que resulta en estrechamiento de los vasos sanguíneos y un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios y trombosis venosa profunda.<sup>4,5</sup>

La calidad de vida y la esperanza de vida se ven afectadas por el daño cardíaco, renal y al sistema nervioso.<sup>6,7,8</sup> Las personas afectadas de manera clásica tienen menos del 1% de la actividad normal de la alfa-galactosidasa A lo que repercute en una enfermedad grave, de inicio temprano y progresivo. Las mujeres afectadas es común que tengan una actividad enzimática baja a normal y un espectro más amplio de gravedad de la enfermedad debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X.<sup>1</sup>

En las pacientes con enfermedad de Fabry, la expresión fenotípica es variable debido a la inactivación del cromosoma X y a la actividad residual de la enzima; varía desde casi no afectada hasta una enfermedad fenotípica completa, similar a la de los varones.<sup>9-12</sup> Un estudio importante llevado a cabo hace 20 años, demostró que las mujeres tienen una mayor afectación de órganos vitales y manifestaciones clínicas de la enfermedad que los hombres.<sup>13</sup>

Los primeros síntomas que aparecen en la infancia o adolescencia incluyen: dolor neuropático periférico, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal y diarrea), angioqueratomas, opacidades corneales e hipohidrosis. La disfunción renal, la enfermedad cardíaca (arritmias e hipertrofia ventricular izquierda) y la afectación del sistema nervioso central con accidente cerebrovascular están entre las complicaciones frecuentes que ocurren en la edad adulta.<sup>2</sup> En la actualidad, no hay evidencia de que la afectación microvascular de la enfermedad repercute en la fertilidad o cause complicaciones ginecológicas.<sup>13</sup>

Hasta ahora, solo unos pocos estudios han informado los desenlaces del embarazo en mujeres con enfermedad de Fabry y no se cuenta con un consenso referente a la atención médica y seguimiento del embarazo en este grupo de pacientes. Bouwman y su grupo describieron a 32 mujeres con antecedentes de 89 embarazos. En comparación con un pequeño grupo control, en el que las mujeres con enfermedad de Fabry tuvieron mayor incidencia de proteinuria. La preeclampsia, parto prematuro, hipertensión, aborto espontáneo y la muerte intrauterina no fueron diferentes.<sup>14</sup> En otro estudio, Holmes colaboradores analizaron 102 embarazos de 41 mujeres con enfermedad de Fabry. En el transcurso del embarazo los signos y síntomas relacionados con la enfermedad de Fabry más frecuentes fueron: proteinuria, acroparestesia, cefalea, estreñimiento y diarrea. En comparación con la población general, no hubo diferencia en

preeclampsia, parto prematuro, hipertensión, aborto espontáneo o muerte intrauterina. Sin embargo, la proteinuria y la diabetes gestacional fueron más frecuentes en las pacientes con la enfermedad de Fabry.<sup>15</sup>

A fin de comprender mejor los desenlaces del embarazo en pacientes con esta enfermedad, en Austria se emprendió un estudio de cohorte retrospectivo, denominado PROFABIA.<sup>16</sup> El ensayo incluyó a 44 mujeres con enfermedad de Fabry. Resultó que 38 de las 44 pacientes tuvieron signos y síntomas de la enfermedad, con registro de 70 embarazos en 32 participantes. Los resultados del estudio revelaron un aumento en el nivel de dolor durante el embarazo, sobre todo en las pacientes que experimentaron dolor moderado antes de quedar embarazadas. Se observó que 38 embarazos resultaron en nacimientos vivos, mientras que se registraron seis abortos espontáneos y tres abortos inducidos. Se reportó preeclampsia en siete embarazadas. Si bien la mayoría de los neonatos nacieron a término, se observó una tasa significativa de prematuridad, bajo peso al nacer y peso bajo para la edad gestacional, en comparación con datos globales y nacionales.

Entre los principales factores de riesgo maternos para desenlaces adversos durante el embarazo, parto y periodo neonatal se han reportado: hipertensión, enfermedad renal crónica y el tabaquismo. Además, se ha documentado un aumento en el riesgo de preeclampsia en mujeres con enfermedad de Fabry.<sup>14,15</sup> Existen hallazgos heterogéneos con respecto al incremento del riesgo de aborto espontáneo, de prematuridad, y una tasa de nacimiento vía cesárea similar a la de la población general.<sup>14,15,16</sup>

Se han encontrado depósitos de glicoesfingolípidos en los trofoblastos intermedios de la placenta y las membranas, células endoteliales y células musculares lisas de los vasos maternos en la decidua, y células epiteliales amnióticas, endoteliales y musculares lisas del cordón umbilical y sus vasos.<sup>17</sup> Los desenlaces neonatales se han reportado satisfactorios.<sup>16</sup>

En relación con tratamiento durante el embarazo, el resumen de las características del feto señala que la agalsidasa beta no debe indicarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. En el caso de la agalsidasa alfa, se menciona que solo hay datos muy limitados disponibles de pacientes embarazadas expuestas a la agalsidasa alfa. Se aconseja precaución para su indicación durante el embarazo. No se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados en pacientes embarazadas con enfermedad de Fabry, y aún no se ha establecido la eficacia y seguridad de la terapia de reemplazo enzimático durante el embarazo y el desarrollo fetal.<sup>18,19</sup>

Con evidencia de baja calidad, la terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa-alfa o agalsidasa-beta se recomienda para pacientes con enfermedad de Fabry corroborada y sintomática, quienes han mantenido síntomas antes del embarazo. En una revisión de casos publicados de pacientes que recibieron terapia de reemplazo enzimático durante el embarazo, sin cambios en la dosis, no se observaron complicaciones relacionadas con la terapia de reemplazo enzi-

mático ni efectos adversos en los desenlaces fetales, salvo en un caso en el que se registraron signos de restricción del crecimiento fetal. No se han documentado avances de la enfermedad de Fabry durante el embarazo en pacientes con terapia de reemplazo enzimático, aunque en un caso se reintrodujo esa terapia después de observarse un empeoramiento de los síntomas luego de la interrupción temprana del tratamiento. En pacientes no tratadas con terapia de reemplazo enzimático no se observaron complicaciones ni avance de la enfermedad durante el embarazo.<sup>20</sup>

Puesto que los casos de pacientes con enfermedad de Fabry durante el embarazo son poco frecuentes y el tratamiento es de indicación individual y experimental, es improbable que se emprendan ensayos clínicos controlados o, incluso, grandes ensayos de cohortes. Por lo tanto, la documentación del tratamiento y los resultados en todas las pacientes individuales con enfermedad de Fabry durante la gestación es decisiva para recopilar información a nivel global.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, con antecedentes heredo-familiares de tres hermanas portadoras asintomáticas de la enfermedad, estudiadas debido a que un familiar de tercer grado resultó con una afección corneal.

Antecedentes patológicos: hipotiroidismo tratado con 100 mcg al día de levotiroxina, sin cambios en la dosificación durante la gestación. Además, enfermedad de Anderson-Fabry diagnosticada en 2020, tipificada por secuenciación genética, portadora de un polimorfismo heterocigoto para la variante patogénica puntual tipo transición y de sentido erróneo NM\_000169.2 (GLA): C.92C>TOP.(ALA31VAL), asintomática, valorada en el 2021 hasta el 2023 por especialistas en Medicina interna, Dermatología, Nefrología, Cardiología, Neurología y Otorrinolaringología para su evaluación integral, con descarte de afección orgánica, no apta para recibir terapia de reemplazo enzimático, sin cambios en el tratamiento.

En relación con los antecedentes obstétricos, cursaba el primer embarazo, atendida en la unidad de embarazo de alto riesgo en el primer trimestre. Los cuidados prenatales de rutina y profilaxis se iniciaron con dosis bajas de aspirina, con efectos negativos en el tamizaje del primer trimestre para cromosopatías. El Doppler de las arterias uterinas se encontró en condiciones de normalidad. Para la atención multidisciplinaria se envió a valoración al servicio de Cardiología donde corroboran, por medio de ecocardiografía, un corazón estructuralmente sano, sin complicaciones derivadas de la enfermedad de Fabry, solo una taquicardia auricular paroxística sin mayores repercusiones. En la evaluación nefrológica se reportó sin afección al momento de la gestación; misma situación respecto de la valoración oftalmológica. Durante las nueve consultas prenatales tuvo un aumento de peso de 14 kg; el tamizaje para diabetes gestacional se reportó negativo. Se vigilaron las funciones renal y hepática en cada trimestre, sin cambios patológicos durante el embarazo y mantenimiento de una función conservada.

A las 39 semanas de embarazo ingresó al área de Tocociugría, con ruptura prematura de membranas. Se optó por la inducción del trabajo de parto con prostaglandinas, sin éxito debido a un riesgo de pérdida del bienestar fetal, por lo que se procedió a la cesárea, con bloqueo peridural. La recién nacida, en presentación cefálica, se apreció vigorosa con APGAR 8 y 9 al minuto y a los 5 minutos, respectivamente, con peso de 3005 gramos, Capurro de 39 semanas y sin malformaciones aparentes.

Durante el procedimiento quirúrgico se observó líquido amniótico claro, la placenta macroscópicamente normal, con toma de muestras para el análisis en Patología, las membranas y el cordón umbilical en condiciones normales. El reporte histopatológico de la placenta, cordón y membranas mostró características correspondientes al tercer trimestre de la gestación, con depósitos de fibrina intervellosa, calcificación focal y áreas de necrosis isquémica y hemorragia, sin complicaciones en el puerperio. Por lo anterior la paciente se dio de alta del hospital a las 48 horas posteriores a la cirugía. Dos meses después, en la consulta de seguimiento en la unidad de embarazo de alto riesgo, se encontró asintomática y con un control bioquímico estable durante la gestación y el periodo puerperal.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Fabry es poco común y puede tener desafíos adicionales durante el embarazo, debido a sus posibles complicaciones sistémicas. Si bien la paciente del caso permaneció asintomática de la enfermedad de Fabry, el seguimiento prenatal cuidadoso fue decisivo para identificar y atender cualquier complicación obstétrica o médica. La decisión de finalizar el embarazo mediante cesárea se fundamentó en el riesgo de pérdida del bienestar fetal debido a la ruptura prematura de membranas. Esto destaca la importancia de una evaluación continua y una toma de decisiones informada en casos obstétricos complejos. El hallazgo de cambios histopatológicos en la placenta, al igual que de depósitos de fibrina y áreas de necrosis isquémica, subraya la importancia de la evaluación completa de los desenlaces perinatales en pacientes con enfermedades poco frecuentes. En conjunto, este caso hace hincapié en la necesidad de la atención multidisciplinaria integral para optimizar los desenlaces materno-fetales en pacientes con enfermedades raras durante el embarazo.

## CONCLUSIONES

El caso que aquí se reporta resalta la necesidad de que el obstetra esté familiarizado con enfermedades raras, debido a su baja prevalencia que pueden ser concomitantes con el embarazo. Por sus características deberán tener un seguimiento más estrecho, con exámenes de laboratorio no habituales en las pacientes sin comorbilidades; además, la relevancia de la atención interdisciplinaria para optimizar los desenlaces materno-fetales. En el caso de la enfermedad de Fabry, y con base a su fisiopatología, es fundamental la evaluación integral que incluya a los especialistas en Medicina interna, Dermatología, Nefrología, Cardiología, Neurología y Otorri-

nolaringología. Esta evaluación debe tener un seguimiento subsecuente, ajustado a las manifestaciones específicas de cada caso. Si no se detecta alguna afección significativa, se recomienda evaluar, cada trimestre, la función renal junto con el seguimiento obstétrico habitual. Esto se debe a que los riñones son uno de los principales órganos afectados por la enfermedad de Fabry y los cambios fisiológicos asociados con el embarazo pueden aumentar el riesgo de lesión renal o el avance de una enfermedad renal preexistente. A pesar de la falta de síntomas de la enfermedad, la paciente permaneció con una vigilancia cuidadosa durante todo el embarazo, lo que permitió identificar y atender, oportunamente, cualquier complicación potencial. La cesárea fue necesaria debido a la ruptura prematura de membranas y el riesgo de pérdida del bienestar fetal. Por fortuna, la madre y el recién nacido no tuvieron complicaciones durante el parto y puerperio, lo que resalta la importancia de la atención multidisciplinaria durante el embarazo.

## REFERENCIAS

- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008;372:1427-35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.
- Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2102-11. doi: 10.1093/ndt/gfp031.
- Hauser AC, Gessl A, Harm F. Hormonal profile and fertility in patients with Anderson-Fabry disease. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1025-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00620.x.
- Laney D, Bennett R et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns*. 2013;22:555-564. doi: 10.1007/s10897-013-9613-3.
- Eng CM, Germain DP et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8(9):539-548. doi: 10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30.
- Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human  $\alpha$ -galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3 untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:3903-3907. doi: 10.1073/pnas.85.11.3903.
- Brady R. Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. *Clin Chem*. 1967;14:565-577. <https://doi.org/10.1093/clinchem/13.7.565>
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016;89:44-54. doi: 10.1111/cge.12613.
- Macdermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001;38:769-807. doi: 10.1136/jmg.38.11.769.
- Whybra C, Wendrich K, Ries M et al. Clinical manifestation in female Fabry. *Contrib Nephrol*. 2001;136:245-250. doi: 10.1159/000060196.
- Wilcox WR, Hopkin RJ, Ortiz A et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry registry. *Mol Genet Metab*. 2008;93:112-128. doi: 10.1016/j.jmgme.2007.09.013.
- Mehta 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(3):236-42. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x.
- Bouwman MG, Rombach SM, Schenk E, et al. Prevalence of symptoms in female Fabry disease patients: a case-control survey. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(5):891-8. doi: 10.1007/s10545-011-9447-9
- Holmes A, Laney D. A retrospective survey studying the impact of Fabry disease on pregnancy. *JIMD Rep*. 2015;21:57-63. doi: 10.1007/8904\_2014\_384.
- Haninger-Vacariu N, Anastopoulos K, et al. Pregnancy outcomes of Fabry disease in Austria (PROFABIA)-a retrospective cohort-study. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19:165. doi: 10.1186/s13023-024-03180-3.
- Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 2012;43(4):610-4. doi: 10.1016/j.humpath.2011.07.020.
- Haninger-Vacariu N, El-Hadi S, Pauler U, et al. Pregnancy outcome after exposure to Migalastat for Fabry disease: a clinical report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019;2019:1030259. doi: 10.1155/2019/1030259.
- Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36:428-429. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01164.x.
- Madsen CV, Christensen EI, et al. Enzyme Replacement Therapy During Pregnancy in Fabry Patients: Review of Published Cases of Live Births and a New Case of a Severely Affected Female with Fabry Disease and Pre-eclampsia Complicating Pregnancy. *JIMD Rep*. 2019;44:93-101. doi: 10.1007/8904\_2018\_129.