

Manifestaciones nefrológicas de pacientes con Enfermedad de Fabry en Argentina.

Pablo Neumann¹, Pablo Martínez², Paula Rozenfeld³

¹Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de La Plata.

²Servicio de Hematología, Hospital Penna de Bahía Blanca.

³LISIN, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

RESUMEN

La enfermedad de Fabry es un trastorno genético causado por la deficiencia de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, cuyo gen se encuentra en el cromosoma X. La enfermedad es progresiva, comenzando con acroparestesias, angiokeratomas, hipohidrosis y dolor abdominal. Posteriormente los pacientes desarrollan compromiso renal, insuficiencia cardíaca y complicaciones cerebrovasculares que conllevan a muerte temprana durante la cuarta y quinta década. El objetivo de este trabajo es presentar las alteraciones nefrológicas observadas en 49 pacientes con enfermedad de Fabry en Argentina.

La proteinuria fue la manifestación nefrológica más frecuente, encontrándose en el 72,7 % de los pacientes. La presencia de insuficiencia renal se observó en 18 pacientes (36,7%), 10 varones y 8 mujeres. Cinco varones y una mujer llegaron a requerimiento dialítico.

ABSTRACT

Fabry disease is an X-linked disorder of glycosphingolipid catabolism that results from a deficiency of the lysosomal enzyme α -galactosidase A. The progressive and systemic accumulation of glycolipid produces acroparesthesia, angiokeratoma, hypohidrosis and abdominal pain (early manifestations). With age, patients develop renal and heart failure and cerebrovascular complications, leading to early death. The main of this work is to present the nephrological alterations observed in 49 Fabry patients from Argentina.

Proteinuria was the most frequent nephrological manifestation (72.7 %). Renal insufficiency was detected in 18 patients (36.7 %), 10 males and 8 females. Five males and 1 female were on hemodialysis.

INTRODUCCION

La enfermedad de Fabry (o Anderson-Fabry) es un trastorno genético del catabolismo de los glicosfingolípidos. Esta patología se debe a la deficiencia de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, debido a mutaciones en el gen que codifica para dicha proteína, que se encuentra localizado en el cromosoma X (Xq22) (Brady 1967; Kint 1970). Este déficit enzimático ocasiona el depósito de globotriaosilce-

ramida (Gb3) en células endoteliales de los vasos, podocitos, células tubulares y mesangiales del riñón, células del miocardio y fibrocitos valvulares, neuronas del ganglio de la raíz posterior y del sistema nervioso autónomo, córnea y cóclea. La incidencia es de alrededor de 1/117.000 varones nacidos vivos (Meikle, 1999).

La forma de herencia es ligada al cromosoma X. Los varones con su único cromosoma X afectado sufren la enfermedad y se denominan hemizigotas, mientras que las mujeres que heredan un único cromosoma X afectado o heterozigotas tienen generalmente síntomas más leves. La variabilidad de manifestaciones clínicas en mujeres heterozigotas se explica según la teoría de Lyon de inactivación del cromosoma X en las células femeninas. En cuanto a la transmisión de la enfermedad: los varones afectados tendrán todos sus hijos varones sanos y todas sus hijas mujeres heterozigotas. Las mujeres heterozigotas tendrán un 50% de probabilidad de tener tanto varones hemizigotas como mujeres heterozigotas.

Es una enfermedad progresiva, los signos y síntomas cambian y se agravan a lo largo de la vida. La acumulación lisosomal produce agrandamiento de los lisosomas y las células, las cuales ven su función alterada, llevando a un mal funcionamiento de los órganos de los cuales esas células afectadas forman parte.

Los signos y síntomas comienzan en la niñez e incluyen acroparestesias, angiokeratomas aislados y dolor abdominal (Ries 2005). A partir de los 20 años de edad, los angiokeratomas aumentan y se localizan en zona umbilical y del "traje de baño", aparece hipohidrosis/anhidrosis, proteinuria y alteraciones oculares (cornea verticilata). La expectativa de vida se encuentra reducida en 20 años comparada con la de la población general. La muerte se produce a partir de los 40 años, y es causada por falla renal, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. (Mac Dermot 2001). Desde el momento de aparición de los primeros síntomas al diagnóstico de la enfermedad lisosomal transcurren entre 10 y 15 años, con historia previa de múltiples consultas a diferentes especialistas.

El diagnóstico presuntivo comienza con la examinación clínica del paciente por parte del médico, analizando los síntomas característicos de la enfermedad de Fabry. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de la actividad de la enzima α -galactosidasa A y/o

determinación de la existencia de una mutación en el gen que codifica para la misma. En varones hemizigotas, la actividad enzimática se encuentra disminuida, siendo éste el diagnóstico definitivo. En las mujeres heterozigotas, la actividad enzimática presenta valores variables, desde muy bajos a normales. Por ello, la confirmación del diagnóstico en las mujeres se realiza mediante el análisis genético.

La posibilidad de tratamiento con reemplazo enzimático es fundamental en los pacientes con enfermedad de Fabry ya que atenúa o logra controlar síntomas y estabiliza la progresión de la insuficiencia renal, las complicaciones vasculares, cardíacas y neurológicas.

El objetivo de este trabajo es presentar las alteraciones nefrológicas observadas en los pacientes con enfermedad de Fabry en Argentina al momento del diagnóstico de dicha enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

El diagnóstico de la enfermedad de Fabry fue realizado mediante determinación de actividad enzimática y/o estudio genético.

Se estudiaron 49 pacientes con enfermedad de Fabry, 26 varones (53,1%) y 23 mujeres (46,9%).

Del total de los pacientes, 39 eran mayores de 18 años, 17 mujeres y 22 varones. El promedio general de edad al momento del diagnóstico fue de 31.1 años (28 años para los varones y 34,6 para las mujeres). (Tabla 1)

Evaluaciones realizadas

Los pacientes fueron estudiados desde el punto de vista nefrológico mediante la determinación de proteinuria y

valoración de la función renal con clearance de creatinina o requerimiento dialítico.

Se estudió también la presencia de los diferentes signos y síntomas, no nefrológicos, característicos de la Enfermedad de Fabry: acroparestesias, cornea verticilata, angiokeratomas, hipohidrosis, dolor abdominal, cefalea, vértigo e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

RESULTADOS

En los pacientes mayores de 18 años la proteinuria (mayor de 150 mg/día) fue la manifestación nefrológica más frecuente, con presencia en 32 de 44 pacientes (72.7%). De los pacientes proteinúricos el 34.3 % (11 pacientes) tenían una proteinuria mayor a 1 gr/24 hs y 10 de ellos presentaban insuficiencia renal. La proteinuria fue positiva en 19 de 22 varones (86.3%) y en 13 de 22 mujeres (59.1%). De los 3 varones sin proteinuria solo 1 era mayor de 18 años, de las 9 mujeres con proteinuria negativa 5 eran mayores de 18 años y 4 menores. Cinco pacientes (4 varones y 1 mujer) presentaban anuria (todos en plan de hemodiálisis) por lo cual no pudo valorarse en ellos la proteinuria. (Tabla 2)

Tabla 1

	VARON	MUJER	TOTAL	
> 18 años	22	17	39	79,60%
	56,40%	43,60%	100%	
< 18 años	4	6	10	20,40%
	40%	60%	100%	
TOTAL	26	23	49	100%
	53,10%	46,90%	100%	

> 18	31,1 años	42,8	36,2
< 18	10,7	11,3	11,1
TOTAL	28	34,6	31,1

Tabla 2

sexo		49		edad		Proteinuria N:44			función renal N:49		
varón	mujer	> 18	< 18	> 1 gr.	0.15 - 1 gr.	negativa	HD	IRC	> 80 ml/m		
26	23	39	10	11	21	12	6	12	31		
> 18	> 18			Mujer		Mujer					
22	17			anuria 1	6	7	9	1	7	15	
< 18	< 18			Varón		Varón					
4	6			anuria 4	5	14	3	5	5	16	
				> 18		> 18					
				anuria 5	10	18	6	6	10	23	
				< 18		< 18					
					1	3	6	0	2	8	
				> 18 Mujer		> 18 Mujer					
				anuria 1	5	6	5	1	6	10	
				< 18 Mujer		< 18 Mujer					
					1	1	4	0	1	5	
				> 18 Varón		> 18 Varón					
				anuria 4	5	12	1	5	4	13	
				< 18 Varón		< 18 Varón					
					0	2	2	0	1	3	

Tabla 3

DOLOR ABDOMINAL		sexo		edad	
		VARON	MUJER	MAYOR	MENOR
		26	23	39	10
positivos	23	12	11	19	4
	46,9%	46,2%	47,8%	48,7%	40,0%
Hipertrofia VI					
	19	11	8	17	2
	38,8%	42,3%	34,8%	43,6%	20,0%
VÉRTIGO					
	11	4	7	10	1
	22,4%	15,4%	30,4%	25,6%	10,0%
VERTICILATA					
	42	24	18	34	8
	85,7%	92,3%	78,3%	87,2%	80,0%
CEFALEA					
	19	11	8	14	5
	38,8%	42,3%	34,8%	35,9%	50,0%
ANGIOQUERATOMAS					
	29	20	9	27	2
	59,2%	76,9%	39,1%	69,2%	20,0%
HIPOHIDROSIS					
	30	18	12	27	3
	61,2%	69,2%	52,2%	69,2%	30,0%
ACROPARESTESIAS					
	36	23	13	30	6
	73,5%	88,5%	56,5%	76,9%	60,0%

La presencia de insuficiencia renal valorada por clearance de creatinina o ingreso en diálisis se observó en 18 pacientes (36,7%), 10 varones de un total de 26 (38,4%) y 8 de 23 mujeres (34,7%). De ellos un tercio (5 varones y una mujer) llegaron a requerimiento dialítico. La mitad de los varones con insuficiencia renal estaba en diálisis. Uno de los pacientes en diálisis mantenía volumen de diuresis. De los 31 pacientes con función renal normal, 23 eran mayores y 8 menores de 18 años (5 mujeres y 3 varones). (Tabla 2)

En los menores de 18 años las manifestaciones fueron menos frecuentes observándose proteinuria en 4 de 10 pacientes (40%), con solo 1 paciente con proteinuria mayor de 1gr/día. El 20% (2 de 10) presentó disminución del clearance de creatinina.

Las otras manifestaciones de la enfermedad que se observaron con mayor frecuencia fueron las acroparestesias (73,5%), la presencia de cornea verticillata (85,7%), angioqueratomas (59,2%), hipohidrosis (61,2%) y dolor abdominal (46,9%). La presencia de vértigo y dolor abdominal se observó con mayor frecuencia en las mujeres. En los menores de 18 años la presencia de cornea verticillata (80%) y las acroparestesias (60%) fueron las manifestaciones más frecuentes. (Tabla 3)

DISCUSIÓN

La enfermedad de Fabry es una causa rara de patología renal, con una prevalencia estimada, en los pacientes con insuficiencia renal, del 0,016 y 0,018% en EE.UU. (Thadhani, R 2002) y Europa, respectivamente. (Tsakiris, D 1996)

Las lesiones renales se presentan con gran variabilidad, tanto en pacientes heterocigotos como hemocigotos, alterándose la función tubular y los glomérulos. Los cambios patológicos son progresivamente más severos y se correlacionan con grados crecientes de disfunción renal, alcanzando la insuficiencia renal avanzada entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Inicialmente el depósito de glucoesfingolípidos se localiza a nivel glomerular y con posterioridad en los túbulos proximales e histiocitos intersticiales. Las células epiteliales del túbulo distal sobrecargadas de lípidos se pueden descamar y pueden ser detectadas en el sedimento urinario. Las alteraciones iniciales en la función renal tienen su base en este tipo de lesiones mientras que las alteraciones

tardías y los cambios más severos son el resultado de la esclerosis glomerular, lesiones vasculares progresivas e hipertensión. Los vasos sanguíneos renales se encuentran implicados progresiva y a menudo extensivamente. En los pacientes afectados de insuficiencia renal avanzada, lógicamente la diálisis o el trasplante renal son la única opción para mantener con vida al paciente. La supervivencia en diálisis es sensiblemente inferior a la de la media de los pacientes con otras etiologías, exceptuando diabetes mellitus. El trasplante renal ha mostrado una buena evolución y sólo se debería considerar en los pacientes con insuficiencia renal avanzada o en programa de diálisis. La posibilidad de tratamiento con reemplazo enzimático (Schiffmann, 2001), actualmente disponible, se realiza mediante la infusión intravenosa de la enzima recombinante cada 15 días en dosis ajustada al peso del paciente. Diversos estudios han demostrado que esta terapia logra estabilizar la progresión de la insuficiencia renal, así como las complicaciones vasculares, cardíacas y neurológicas (Dehout, 2003). Muchos de estos pacientes se encuentran actualmente bajo terapia de reemplazo enzimático, con buena tolerancia y adaptación al tratamiento.

REFERENCIAS

- Brady RO, Gal AE, Bradley RM *et al*. Enzymatic defect in Fabry disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163–1167.
- Dehout F, Schwarting A, Beck M, *et al*. Effects of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on glomerular filtration rate in patients with Fabry disease: preliminary data. *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 92:14-5: discussion 5.
- Kint JA. Fabry disease. Alpha galactosidase deficiency. *Science* 1970; 167: 1268–1269.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE *et al*. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–254.
- Ries M, Gupta S, Moore D *et al*. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115: e344–e355.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–760.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd *et al*. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743–9.
- Thadhani R, Wolf M, West ML, *et al*: Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 61:249-255. 2002.
- Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, *et al*: Report on management of renal failure in Europe. XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA. Registry. *Nephrol Dial Transplant* 11:S4-S20, 1996 (suppl 7).

Recibido en su forma original: 02 de mayo de 2007

En su forma corregida: 04 de junio de 2007

Aceptación Final: 31 de junio de 2007

Dr. Pablo Marcelo Neumann

Hospital Italiano de La Plata

Calle 51 N° 1725

1900 - La Plata - Provincia de Buenos Aires - Argentina

Tel: (54 221) 453-5000

E-mail: pabneumann@yahoo.com.ar

FE DE ERRATA DE VOLUMEN 27 - N° 2 - 2007:

Tapa: En el artículo: “Guías sobre accesos vasculares. II Jornadas de Bioseguridad en Hemodiálisis”.

Grupo de Expertos: Eduardo **Gotlieb** (correcto).

En el artículo: “Mantenimiento del acceso vascular. Una aproximación sistemática a un problema sin resolver”.

Autores: Eduardo **Castiglioni** (correcto).

Pág. 67, 2da. columna, 12º renglón: ≤ 1300 ml/m³⁷ (correcto)