

CASOS CLINICOS

Afectación renal en la enfermedad de Fabry. Un nuevo caso

M. A. Galicia, M. Vallés, M. Carrera *, L. Piera y J. Vidal **

Servicio de Nefrología. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona.

* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Bellvitge Prínceps d'Espanya. Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

** Sección de Dermatología. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona.

RESUMEN

Se describen los hallazgos histológicos renales de un paciente afecto de enfermedad de Fabry con patología plurivisceral. La ultraestructura, común a todos los tejidos lesionados, muestra los depósitos característicos que corresponden al acúmulo del trihexósido de ceramida.

Palabras clave: **Enfermedad de Fabry. Depósitos de trihexósido de ceramida. Ultraestructura renal.**

RENAL INVOLVEMENT IN FABRY'S DISEASE

SUMMARY

We describe the histological findings of a patient with multisystemic involvement of Fabry's diseases. Electron microscopy, that was similar in every involved tissue, showed the characteristic ceramide trihexoside deposits.

Key words: **Fabry's disease. Ceramide trihexoside deposits. Renal ultrastructure.**

Introducción

La enfermedad de Fabry, originada por el déficit de la enzima α -galactosidasa A, con el consecuente acúmulo de un glicolípido en prácticamente todos los tejidos del organismo, es considerada una enfermedad por depósito. El riñón adquiere relevancia al ser la insuficiencia renal crónica una de sus principa-

les causas de muerte. Todos los tejidos afectos tienen las mismas características histológicas, consistentes en células cargadas de vacuolas que corresponden al acúmulo del glicolípido trihexósido de ceramida. A nivel ultraestructural se observan cuerpos laminados de tamaño variable, característicos de la enfermedad. Se describe un caso en que destaca la significativa afectación histológica renal a pesar de la normalidad de su función.

Recibido: 5-III-1986.

En forma definitiva: 4-II-1987.

Aceptado: 7-II-1987.

Correspondencia: Dra. M. A. Galicia.
Londres, 23.
08029. Barcelona.

Caso clínico

Varón de treinta y ocho años con antecedentes desde la adolescencia de dolores intermitentes desencadenados por el calor en zonas distales de las extremidades. Desde hacía dos años habían aparecido de forma progresiva en escroto, nalgas y mitad inferior del abdomen lesiones cutáneas rojizas, puntiformes, algo sobreelevadas. Desde hacía unos dieciocho meses refería sensación vertiginosa con inestabilidad a la marcha y pérdida del equilibrio. Acudió a la consulta de dermatología, donde fue orientado clínicamente como posible enfermedad de Fabry. Una analítica general fue normal, incluida función renal, excepto proteinuria de 1,2 g/24 horas. Sedimento de orina normal. El examen oftalmológico puso de manifiesto una córnea verticilata, dilatación de los vasos conjuntivales y depósitos periféricos en la cápsula anterior del cristalino. La determinación de los enzimas lisosomales intraleucocitarios mostró una disminución de la α -galactosidasa: 0,015 μmol (VN: 0,3-0,6). La histología de las lesiones cutáneas fue demostrativa de enfermedad de Fabry.

Ante la persistencia de proteinuria en varias determinaciones con función renal normal se procedió a la práctica de una biopsia renal por punción. En la microscopia óptica se observó, sobre un total de quince glomérulos, una esclerosis glomerular segmentaria (fig. 1) con predominio de glomérulos totalmente esclerosados (60 %), alguna sinequia flóculo-capsular, discreto engrosamiento de la matriz mesangial con celularidad normal y vacuolización generalizada de los podocitos. Se observó, asimismo, una marcada fibrosis intersticial e infiltrado por células redondas. En los vasos interlobulillares se apreciaron importantes lesiones hialinas con fibrosis en sus paredes. La inmunofluorescencia renal mostró depósitos mesangiales débiles de C3. En el microscopio electrónico se descubrió la presencia de cuerpos laminares concéntricos (fig. 2) y otros de aspecto más amorfo (fig. 3) que presentaban a más aumento una estructura peculiar en forma de huellas digitales (figura 4) en el epitelio del túbulo proximal y del asa de Henle, así como en las células intersticiales y del endotelio vascular. El corte no contenía ningún glomérulo.

Discusión

Descrita por primera vez la enfermedad en 1898, ya se mencionó entonces la proteinuria como una manifestación de la misma. Se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X; los varones padecen siempre la enfermedad, pudiendo las portadoras mostrar un amplio espectro clínico.

A causa del déficit de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, el trihexósido de ceramida (galactosil-galactosil-glucosil ceramida) se deposita principal-

mente en las células endoteliales y células del músculo liso de arteriolas y arterias, pero también en las células del sistema mononuclear fagocítico, perineuro, miocardio y en todas las células renales. En los grandes vasos provoca proliferación celular y fibrosis de la íntima con estrechamiento concéntrico de la luz. Altera de forma severa el corazón, riñón, cerebro, y con menos riesgo para la vida del paciente el hígado, bazo, médula ósea, sistema nervioso periférico, tubo digestivo y piel.

Las primeras manifestaciones de la enfermedad son neurológicas periféricas y dérmicas, las cuales orientan al diagnóstico. La córnea verticilata puede a veces ser el único signo en portadoras. Al ser una enzima sistémica, las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares son también importantes y severas en los varones, y afectación variable en las portadoras¹⁻⁶.

El diagnóstico es, pues, clínico, confirmándose con la determinación del nivel de la enzima α -galactosidasa⁷ y estudio de glicolípidos en la orina^{2, 8}.

El riñón es otro órgano representativo de los depósitos del trihexósido de ceramida en la enfermedad de Fabry. Condiciona su pronóstico por ser la insuficiencia renal crónica la principal causa de muerte a partir de la cuarta década de la vida. Heterocigotas y homocigotas acumulan glicolípidos en las células renales, que se eliminan por la orina al descamarse éstas. El estudio ultramicroscópico del sedimento urinario muestra cuerpos laminados osmiófilos intra y extracelulares que corresponden al glicolípido, lo que para algunos autores es el mejor método para detectar a las portadoras^{9, 10}. Los hallazgos ultraestructurales en el sedimento urinario pueden ser la primera manifestación de la afectación renal en la enfermedad de Fabry, incluso antes que la proteinuria. Esta se presenta prácticamente en todos los adultos varones afectos y puede ser de cantidad variable.

La histología renal es superponible a la de otros órganos y tejidos. Todos los homocigotas tienen alteraciones renales, no conociéndose exactamente el momento en que éstas se inician. Ante los primeros signos renales que conducen a la práctica de una biopsia se objetiva la extensa vacuolización de los podocitos y en menor intensidad de las células endoteliales, mesangiales y tubulares. El túbulo contorneado proximal es respetado hasta estadios avanzados, aunque ya estaba afectado en nuestro paciente. Las arterias interlobulares presentan vacuolización de la media y engrosamiento de la interna¹¹. En fases más avanzadas aparecen lesiones de esclerosis glomerular segmentaria y global con inmunofluorescencia positiva inespecífica para IgM y complemento³.

En la microscopia electrónica se hallan gránulos electrodensos en el citoplasma de todas las células renales. La mayoría tienen aspecto concéntrico laminado, en hojas de cebolla, con forma, medida y distribución en el citoplasma variables. Otros gránulos tienen aspecto más amorfo, pero como los anteriores la ampliación muestra igual laminación en bandas

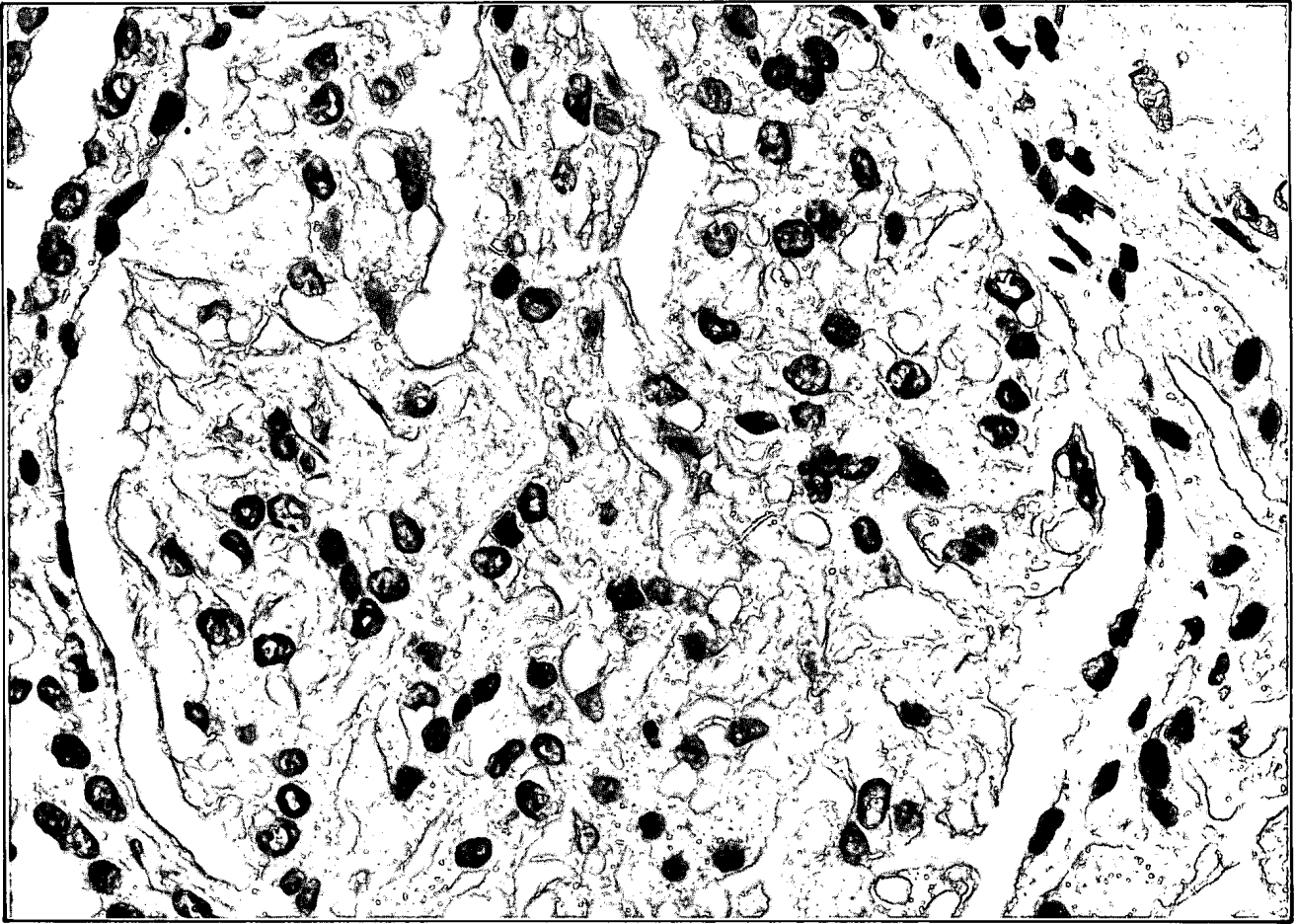


Fig. 1.—Discreto engrosamiento de la matriz mesangial. Vacuolización del citoplasma de células del ovillo capilar (HE \times 1.250).



Fig. 2.—Cuerpos laminares concéntricos que ocupan el citoplasma de una célula epitelial tubular (ME \times 12.000).



Fig. 3.—Cuerpos laminares concéntricos y otros sin estructura en el citoplasma de una célula epitelial tubular (ME \times 12.000).

claras y oscuras de una periodicidad entre 40-50 Å. La descripción óptica y ultramicroscópica de nuestro caso coincide con la literatura, destacando el aspecto en huella digital de algunos de estos depósitos.

En las pacientes heterocigotas, no todas las células

tienen depósitos del glicolípido (mosaicismo), con distribución más irregular y menos intensa. Los homocigotos progresan habitualmente hacia la insuficiencia renal crónica terminal, requiriendo tratamiento sustitutivo hacia la cuarta década de la vida.



Fig. 4.—Aspecto de huella digital de los depósitos amorfos en una célula del epitelio tubular (ME \times 50.000).

No ocurre así con las heterocigotas, dependiendo la severidad de la mayor o menor actividad enzimática. Sólo un 10 % de mujeres con enfermedad de Fabry tienen un pronóstico de vida disminuido. En nuestro caso, y tratándose de un varón de cuarenta años, sorprende la función renal normal a pesar del alto grado de esclerosis glomerular observado.

El tratamiento consistiría en detección de portadoras y consejo genético, administración de la enzima, trasplante renal o únicamente sintomático. La administración de α -galactosidasa purificada ha reducido los niveles de glicolípido, pero la vida efectiva del enzima es corto y no se han obtenido efectos beneficiosos permanentes². El trasplante renal pareció en un inicio la solución, en cuanto el órgano trasplantado sería un reservorio de la enzima con posibilidad de reducir los niveles del trihexósido de ceramida. Posteriormente los resultados han sido variables, dependiendo de la severidad de la afectación extrarrenal. El aporte enzimático del injerto no es suficiente para controlar la enfermedad. Incluso a largo plazo puede

afectarse el riñón trasplantado. Así pues, es beneficioso en cuanto a tratamiento de la insuficiencia renal terminal, pero no parece definitivo para la enfermedad causante^{12, 13}.

Con este caso hacemos una nueva aportación a la casuística ya descrita, habiendo hecho especial hincapié en los hallazgos histológicos ultraestructurales.

Bibliografía

- Wallace HJ: Anderson Fabry disease. *Brit J Derm* 88:1-23, 1973.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 2, 1984). *N Engl J Med* 310:106-114, 1984.
- Cohen AH: Renal Pathology Forum. *Am J Nephron* 5:305-311, 1985.
- Bloomfield SE, David D y Rubin AL: Eye findings in the diagnosis of Fabry's disease. *JAMA* 240:647-649, 1978.
- Frost P y Spaeth GL: Deficiencia de alfa-galactosidasa A: enfermedad de Fabry (angiokeratoma corporis diffusum universal). En: Fitzpatrick, Eisen, Wolff, Freedberg, Austen. *Dermatología en Medicina Interna*. Ed. Panamericana, 1152-1160, 1980.
- Broadbent JC, Edwards WD, Gordon H, Hartler GO y Kravitz JE: Fabry cardiomyopathy in the female confirmed by endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc* 56:623-628, 1981.
- Tuppurinen Kaija, Collan Yrjo, Rantanen Tapio y Hollmen Antero: Fabry's disease and cornea verticillata. A report of 3 cases. *Acta Ophthalmologica* 59:674-682, 1981.
- Cable WJ, McCluer RH, Kolodony EH y Ullman MD: Fabry disease: detection of heterozygotes by examination of glycolipids in urinary sediment. *Neurology* 32:1139-1145, 1982.
- Katz SM y Lyons PJ: Urinary ultrastructural findings in Fabry disease. *JAMA* 237:1121-1122, 1977.
- Stachura I: Electron microscopy of urinary sediment in Fabry's disease. *JAMA* 238:580-581, 1977.
- Gubler MC, Lenoir G, Grünfeld JP, Ullman A, Droz D, Adaffer E y Grand Homme C: Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 13:223-235, 1978.
- Spence MW, Mackinnon KE, Burgess JK, D'Entremont DM, Belitsky P, Lannon SG y McDonald AS: Failure to correct the metabolic defect by renal allotransplantation in Fabry's disease. *Ann Int Med* 84:13-16, 1976.
- Grünfeld JP: Afectación renal en la enfermedad de Fabry. En: Hamburger J, Crosniel J, Grünfeld JP. *Nefrología*. Ed. Toray. Barcelona, 672-678, 1982.