

Nefropatía por enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es una enfermedad de depósito hereditaria, causada por el déficit de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (α -GAL A), que ocasiona la acumulación progresiva de glicosfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) en los lisosomas y otros compartimentos celulares. Se transmite ligada al cromosoma X, y, hasta el momento, se han descrito más de 430 mutaciones

La expresión fenotípica es variable y oscila entre las formas con afectación multisistémica y manifestaciones clínicas desde la infancia, y otras formas tardías generalmente incompletas con cardiopatía, nefropatía y accidentes vasculares como afectaciones más importantes.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima una incidencia en la forma Clásica, en la población general con una proporción de 1 caso por cada 40.000-60.000 hombres nacidos vivos (aproximadamente un 0,002%).

Por otro lado, se ha visto que la enfermedad de Fabry estaba presente en el 0,9-3,9% de los hombres y en el 1,1-11,8% de las mujeres con HVI, y en el 0,4-4,9% de los hombres y en el 1,8-2,4% de las mujeres con accidentes cerebrovasculares agudos de etiologías desconocidas.

CLÍNICA:

Figura 1. Facie característica de la enfermedad de Fabry (lóbulo de las orejas prominentes, cejas gruesas, frente deprimida, ángulo nasal pronunciado, nariz grande, puente supra orbitario prominente y base nasal larga).



75 % PRESENTAN MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:

Manifestaciones tempranas

- Dolor Neuropático : fulgurante, ardor, quemazón, pinchazos, hormigueo, etc. bilaterales en manos y/o pies de intensidad moderada a crisis severas. Inicialmente con examen neurológico normal. No responden a analgésicos comunes. Puede tener electromiograma (EMG) y conducciones nerviosas normales.

Disautonómicos :

- Gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal cólico recurrente, náuseas, saciedad temprana, vómitos, constipación).

- Hipo o anhidrosis .

- Hipertermia (sin causa aparente).

- Intolerancia al frío y/o calor.

- Cefaleas

Manifestaciones tardías

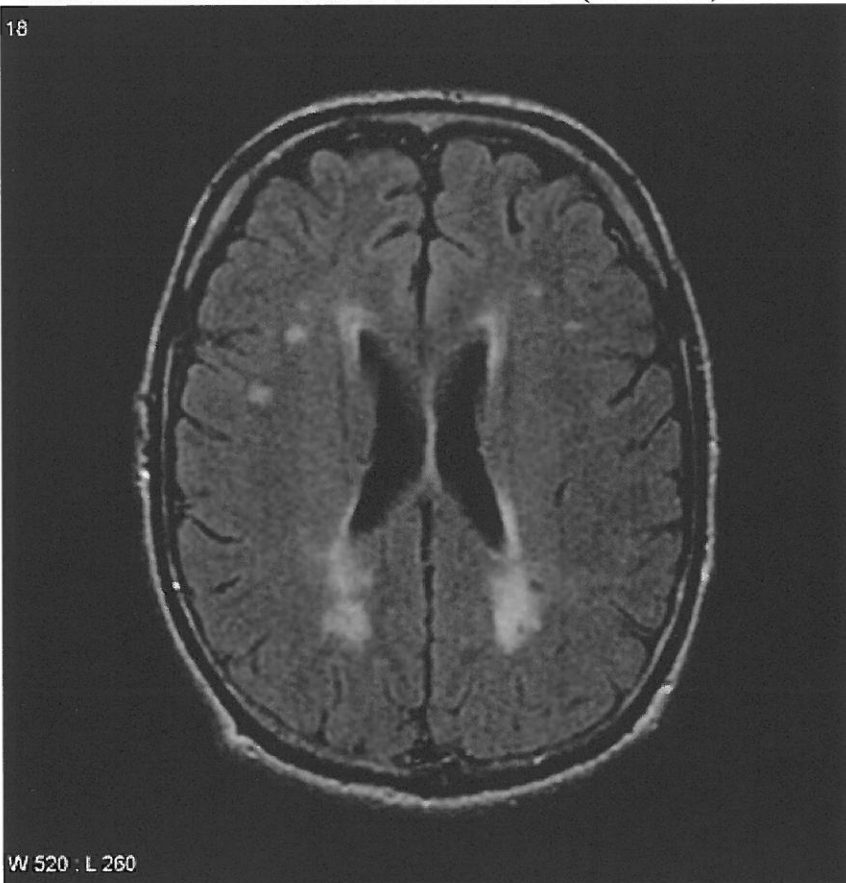
Se suman a los síntomas anteriores déficit de la vasoreactividad cerebral: síncope, ortostatismo.

Compromiso del sistema nervioso central

- Ataque cerebrovascular (Transitorio y/o Instalados -ACV-).

- Manifestaciones cerebrovasculares silentes (lacunares, leucoaraiosis, etc.).

18



60 % PRESENTAN MANIFESTACIONES CARDIOLÓGICAS:

Manifestaciones tempranas (< 35 años)

Disfunción autonómica .Trastornos de la conducción .Bradicardia .Intervalo PR corto .Bloqueos
Intolerancia al frío y al calor (diagnóstico diferencial de Raynaud)

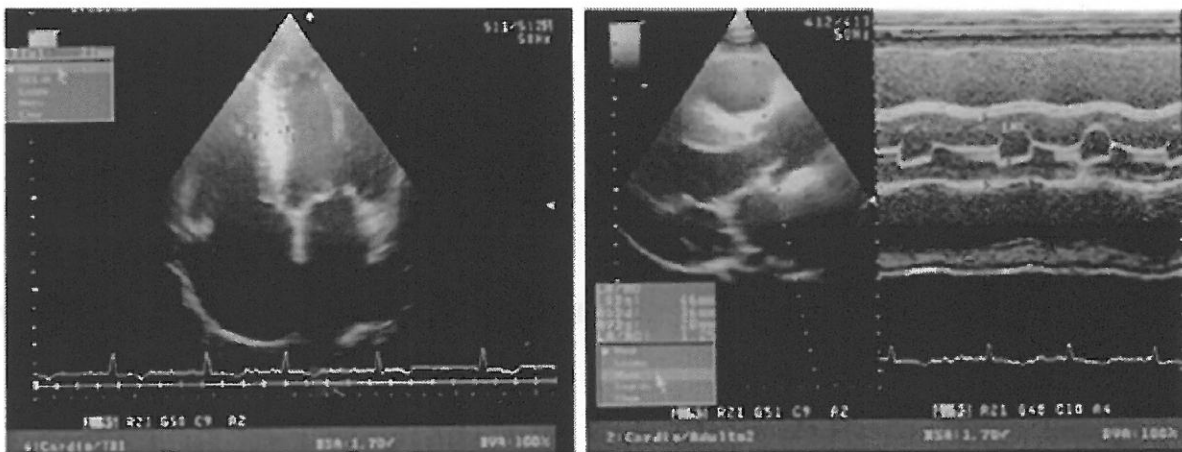
Manifestaciones tardías (> 35 años)

Síntomas :

- Angor. Disnea. Palpitaciones. Mareos. Síncope. Edemas de miembros inferiores. Cansancio extremo.

Signos:

-Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) sin causa aparente. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Arritmias. Trastornos de conducción. Alteraciones de la repolarización ventricular izquierda. Valvulopatías, especialmente insuficiencias. Dilatación de la raíz aórtica. Disautonomía.

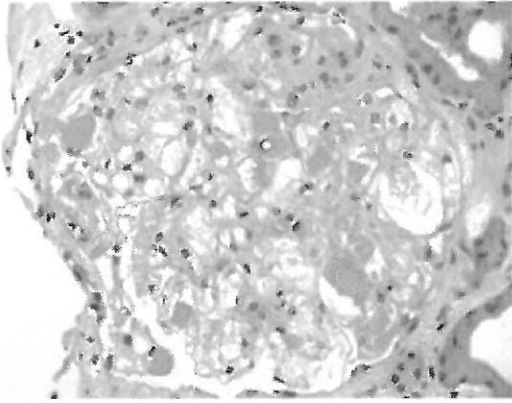


59% PRESENTA MANIFESTACIONES RENALES:

Microalbuminuria persistente . Proteinuria .Disminución del filtrado glomerular .Insuficiencia renal crónica

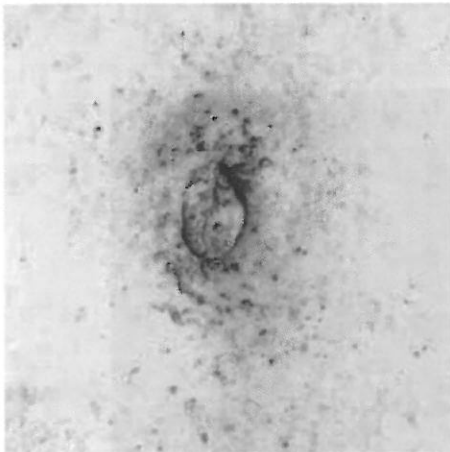
Debido al compromiso del túbulo distal, Disminución de la capacidad de concentración urinaria, poliuria y polidipsia pueden ser síntomas precoces de Fabry Nefropatía!!

Debido al depósito de Gb3 en el túbulo proximal: Síndrome de Fanconi , Acidosis tubular proximal (hipofosfatemia, glucosuria, hipouricemia, y/ aminociduria)



66% PRESENTA MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS:

Angioqueratoma corporal difuso (90% hemicigotas y 80% de heterocigotas). Telangiectasias en mucosas y piel .Alteraciones de la sudoración (hipo y anhidrosis)

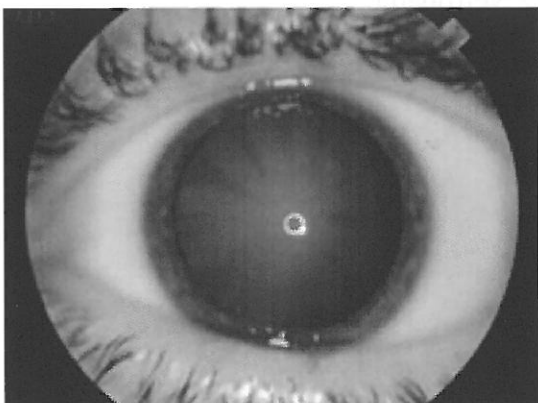


56% PRESENTA MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS:

Hipoacusia progresiva o súbita (especialmente en frecuencias agudas). Acúfenos. Mareos/vértigo

58% PRESENTA MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS:

Córnea verticilada. Tortuosidad vascular conjuntival y retinal. Catarata subcapsular . Fenómenos oclusivos retinianos.



57% PRESENTA MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES:

Dolor Abdominal. Nauseas y Vomitos. Constipacion o Diarrea. Distencion postprandial y Saciedad temprana. Dificultad para aumentar de peso.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS:

Enfermedad pulmonar obstructiva y Constrictiva , manifestas por dificultad respiratorioa, disnea , o bronquitis . Tos crónica e intolerancia a al ejercicio .

En los **hombres hemicigotos**, la forma clásica de la enfermedad aparece con manifestaciones clínicas desde la infancia. Hacia la tercera década de la vida suele ser patente la afectación de otros órganos, principalmente el corazón, el sistema nervioso central y el riñón.

Existe un número importante de hombres que tienen formas de presentación denominadas «atípicas», con clínica de afectación de sólo uno o dos órganos (sobre todo corazón y riñón), y de aparición en edades avanzadas. Es habitual que las presentaciones tardías tengan déficits enzimáticos parciales; no obstante, se sabe que la enfermedad de Fabry se manifiesta con una gran cantidad de espectros fenotípicos, incluso en una misma familia.

En las **mujeres heterocigotas**, clásicamente consideradas simplemente como «portadoras», la inactivación al azar de uno de los cromosomas X hace que tengan grados variables de déficit enzimático, que oscila entre valores normales y la ausencia de actividad. Clínicamente, pueden experimentar una constelación de síntomas similar a la que presentan los hombres, incluida la forma clásica, aunque, en general, con una gravedad menor, de presentación más tardía y de progresión más lenta.

MECANISMOS PATOGENICOS DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

En la patogenia de la enfermedad son característicos la afectación vascular con disfunción endotelial, el engrosamiento de la íntima-media de la pared arterial y un estado protrombótico

En la enfermedad de Fabry se asume que la agresión inicial se produce por los depósitos de glicosfingolípidos, los cuales aparecen ya antes del nacimiento. Esta agresión es de carácter multisistémico y progresivo, de tal manera que los depósitos van seguidos de daño funcional y estructural de los órganos y tejidos que puede desarrollarse en años o décadas. Sin embargo, aunque se considera que el depósito de Gb3 es el desencadenante de las lesiones, se sospecha la existencia de otros mecanismos, dada la enigmática relación entre acumulación de Gb3, actividad enzimática residual, y las manifestaciones clínicas.

Ha sido descrito que no existe correlación entre la magnitud de los depósitos tisulares y la gravedad clínica, ni entre los niveles plasmáticos de Gb3 con la clínica o con la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, en los hombres hemicigotos, con la forma clásica de la enfermedad, los niveles séricos de Gb3 están elevados desde una edad muy temprana, antes de presentar síntomas, mientras que en las mujeres heterocigotas sintomáticas, los niveles de Gb3 están generalmente dentro de los rangos normales. Se considera, por tanto, que la monitorización de los niveles séricos de Gb3 tiene un escaso valor para el seguimiento del curso clínico de los pacientes. La cuantificación de la Gb3 urinaria podría ser un biomarcador más preciso, dado que sus valores aumentan tanto en los hombres como en las mujeres afectadas; sin embargo, tampoco se ha encontrado que tenga correlación con las manifestaciones clínicas, ni con la respuesta al tratamiento.

La **afectación vascular** es una de las características dominantes de esta entidad. Estudios clínicos y experimentales han constatado el estado protrombótico de la enfermedad, que se ha relacionado

con la disfunción endotelial. Se ha observado que los pacientes con enfermedad de Fabry tienen niveles elevados de especies reactivas del oxígeno (ROS, reactive oxygen species), y que el exceso de Gb3 libera directamente ROS y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en cultivos de células endoteliales de manera dependiente de la dosis. También se ha observado una reducción de la actividad del óxido nítrico (NO) endotelial y unos niveles elevados de ortotirosina y nitrotirosina en células endoteliales de ratones knock out para α -GAL A.

El desequilibrio entre la disregulación en la producción de NO y el exceso de ROS podría explicar la disfunción endotelial y la actividad procoagulante de estos pacientes.

Además de la disfunción endotelial, en la enfermedad de Fabry aparece un engrosamiento de la íntima y media de la capa muscular de la pared arterial, que se produce a expensas del aumento de la celularidad, lo que indica que la **proliferación celular** es un mecanismo adicional en la patogenia de la afectación vascular que aparece en los individuos afectados. De hecho, para algunos autores, la **hiperplasia de la íntima-media** predeciría a la disfunción endotelial en la cascada de acontecimientos que llevan a la vasculopatía.

La acción biológica de lyso-Gb3 en la patogenia de la lesión tisular se ha puesto también de manifiesto en un reciente estudio in vitro, con cultivo de podocitos humanos, en el que se ha comprobado que, de manera dependiente de la dosis y del tiempo, aumenta la expresión de transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), de proteínas de la matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo IV) y de CD74. La activación del receptor de la vitamina D (VDR) mediante calcitriol o paricalcitol prevenía el incremento de TGF- β 1, de CD74 y de la matriz extracelular inducidos por lyso-Gb3, lo que, a su vez, abre un camino de investigación sobre el papel protector de la activación del VDR en esta nefropatía.

CARACTERÍSTICAS DE LA NEFROPATÍA POR ENFERMEDAD DE FABRY

La acumulación de G13 en el riñón está inversamente relacionada con la actividad leucocitaria de Alfa-Gal A, y directamente relacionada con la severidad de la función renal y los hallazgos en biopsia renal.

En la enfermedad de Fabry se producen depósitos renales de Gb3 en los podocitos, mesangio, endotelio del capilar glomerular, epitelio tubular, células endoteliales y de la capa muscular de arterias y arteriolas, y en las células intersticiales. Estos depósitos pueden comenzar a aparecer ya en la etapa fetal y, de manera progresiva, conducen a la glomeruloesclerosis, a las lesiones vasculares y a la fibrosis intersticial.

Masa Podocitaria: Paralelo al compromiso vascular, el daño de las células musculares lisas lleva a vasoconstricción e hipoxia, con injuria irreversible de los podocitos, podocituria, que justifica progresión del daño renal y glomeruloesclerosis.

A este respecto, si bien la proteinuria es un marcador de daño renal e injuria glomerular, no es específico y puede aparecer en cualquier estadio de la enfermedad renal. **La excesiva podocituria podría estar indicando un daño estructural a nivel del glomerulo, que precedería la aparición de proteinuria.** Como los podocitos son células que no replican, su pérdida es irreversible. Cuando la población podocitaria se reduce en un 20 a 40%, se instala la proteinuria e injuria glomerular establecida.

A **nivel tubular**, el daño es causado por disturbios isquémicos secundarios al daño vascular ocasionado por la acumulación de G13 y lyso G13 en la pared arterial, asociado a la pérdida de podocitos y glomeruloesclerosis, determinando un cuadro irreversible de atrofia tubular y fibrosis intersticial. Agregado a esto, la acumulación de esfingolípidos en el citoplasma de células tubulares genera disturbios electrolíticos, a predominio del Tubulo Proximal.

Angiotensina II: Una unión entre Inflamación e Hipoxia en la Enfermedad de Fabry. Se destaca el rol de la Angiotensina II en la vasoconstricción, inflamación y fibrosis de esta enfermedad.

CLINICA

Los datos iniciales de afectación renal son isostenuria, signos de disfunción tubular y microalbuminuria. Posteriormente, aparecen proteinuria y descenso del FG, a menudo acompañados de hipertensión arterial (HTA). Se ha descrito que hasta el 20% de los casos pueden desarrollar proteinuria >3 g/24 horas.

En la serie del Fabry Registry, la prevalencia de proteinuria en rango nefrótico era menor (el 7,3% de los hombres y el 3,6% de las mujeres); es importante reseñar que el 11% de los hombres y el 28% de las mujeres con FG estimado (FGe) <60 ml/min/1,73 m² tenían un excreción renal de proteínas inferior a 300 mg/24 horas.

En este estudio, la prevalencia de presión arterial (PA) >130/80 mmHg oscilaba entre el 43 % en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) de grado 1 y el 77% en los pacientes con ERC de grados 4 y 5.

En el sedimento son característicos los cuerpos ovales grasos y las gotas lipídicas.

Por otro lado, se ha comunicado que hasta un 10% de los pacientes con enfermedad de Fabry tienen asociadas lesiones glomerulares por otras causas.

Un número significativo de mujeres heterocigotas pueden presentar afectación renal, aunque, en general, el comienzo es más tardío y la progresión es más lenta que en los hombres. De las mujeres

incluidas en el Fabry Outcome Survey (FOS), el 35% presentaban proteinuria, el 13% ERC de grado 3, y el 1,2%, ERC de grado 5 con necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS), mientras que en los hombres, el 44% tenían proteinuria y el 17%, ERC en fase terminal. En el Fabry Registry, el 11% de las mujeres frente al 17% de los hombres tenían signos de afectación renal en el momento del diagnóstico, aunque el comienzo fue anterior en estos últimos (edad media de 23 años en hombres y de 31 años en las mujeres).

No se conoce bien la velocidad de progresión de la nefropatía desde que aparecen los primeros signos de afectación renal. En la forma clásica lo más frecuente es llegar a estadios terminales entre la cuarta y la quinta décadas de la vida mientras que en las formas incompletas esto puede ocurrir a edades avanzadas.

Por tanto, una vez instaurada la insuficiencia renal, la progresión a un estadio grave puede ser rápida, similar a lo que ocurre en la nefropatía diabética, especialmente en los hombres.

La proteinuria mayor de 1 g/24 horas y la hipertensión arterial (HTA) son factores de riesgo independientes en la progresión de la ERC.

DIAGNÓSTICO

La importancia del diagnóstico precoz radica en la posibilidad de aplicar un tratamiento específico, que puede evitar o retrasar la progresión de la nefropatía y prevenir la aparición de complicaciones extrarrenales, además de permitir la realización del estudio familiar. En la forma clásica, el complejo sintomático multisistémico puede alertar en la infancia, aunque con frecuencia el diagnóstico se hace más de 15 años después del comienzo del primer síntoma.

Con el fin de facilitar el diagnóstico precoz, se están desarrollando métodos no invasivos, potencialmente aplicables tanto a recién nacidos como a poblaciones de riesgo. Entre éstos se encuentra la medición de Gb3 por cromatografía líquida-espectrometría de masas en muestras de orina seca en un filtro de papel, referenciada a la concentración de creatinina (valor normal de referencia <25 µg/mmol de creatinina). Otro método es la combinación del análisis urinario de Gb3 por cromatografía líquida-espectrometría de masas y de la proteína α-GAL por ELISA que, conjuntamente, confieren una sensibilidad y una especificidad del 97,5% y del 90,5%, respectivamente, tanto en hombres como en mujeres.

La biopsia renal es útil para confirmar el diagnóstico de nefropatía por enfermedad de Fabry, para establecer el grado de gravedad, especialmente el porcentaje de esclerosis glomerular, para excluir lesiones glomerulares por otras causas y para evaluar el grado de afectación renal por otras enfermedades concomitantes, como la diabetes o la HTA.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la nefropatía por la enfermedad de Fabry se asienta en dos pilares básicos: el TSE y las medidas generales contra la progresión de la ERC, entre las que figuran de manera destacada la terapia reductora de la proteinuria y el control óptimo de la PA.

Tratamiento de sustitución enzimático

Desde el año 2001, se dispone de dos enzimas humanas recombinantes **Agalsidasa beta**, producida a partir de células de ovario de hámster chino, aprobada en Europa y en los Estados Unidos, y **Agalsidasa alfa**, producida a partir de fibroblastos humanos, aprobada en Europa, pero no en los Estados Unidos.

Desde su comercialización, agalsidasa alfa se prescribe a dosis de 0,2 mg/kg en infusión cada 14 días, y agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg, también en infusión cada 14 días.

Referencias Bibliograficas:

- 1- Guia Practica para el Estudio, Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Grupo Argentino de Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADITEF). Revista de Nefrologia. Dialisis y Transplante. Vol 27 N° 4. 2007
- 2- The Kidney in Fabry Disease: More than Mere Sphingolipids Overload. H Trimarchi MD. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening . Vol 4: 1-5 .2016
- 3- Increased Urinary CD 80 excretion and Podocyturia in Fabry Disease. H Trimarchi, et al. J Trans Med 14: 289. 2016
- 4- Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry Adult Patients. Journal Of Nephrology. Juan Politei. H Trimarchi, et al ISSN 1121- 8428
- 5- Podocyturia as a Biomarker of Early Kidney Damage in Fabry Nephropathy. H Trimarchi. J Rare Dis- Res and Treatment 1 (2): 32- 33. 2016

