

## Ecografía renal en 25 pacientes con enfermedad de Fabry: incidencia de patología quística renal.

Juan M. Politei<sup>(1)</sup>, Daniel Pereyra<sup>(2)</sup>, Gustavo Perez-Ballester<sup>(2)</sup>, Hernán Amartino<sup>(3)</sup>, Rita Valdez<sup>(4)</sup> y Gustavo Cabrera<sup>(5)</sup>, en representación del GADYTEF.

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias Fundación Favaloro y Hospital Juan Fernández. Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Ecografía Clínica, Hospital Juan Fernández. Buenos Aires. Argentina.

<sup>3</sup>Departamento Médico, Laboratorio de Neuroquímica Dr. Chamoles. Buenos Aires. Argentina.

<sup>4</sup>Servicio de Genética Médica, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

<sup>5</sup>Servicio de Ecocardiografía, Clínica Adventista. Buenos Aires. Argentina.

### RESUMEN

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad por depósito lisosomal, con herencia ligada al X, causada por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, lo que lleva al acúmulo de glicoesfingolípidos en diferentes células del organismo. La muerte de estos pacientes se da en el contexto de insuficiencia renal, cardíaca y cerebrovascular. Otros reportes demuestran que los pacientes con EF tienen una incidencia mayor de quistes renales que la población normal.

**Objetivo:** evaluar en un grupo de 25 pacientes con EF los hallazgos ecográficos renales.

**Materiales y métodos:** se evaluaron 25 pacientes (16 hemocigotas), 16-50 años, con diagnóstico confirmado por test bioquímicos y genéticos, sin insuficiencia renal.

**Resultados:** los diámetros renales fueron normales, el 24% del total de los evaluados presentaron quistes renales, con un total del grupo de los hemocigotas del 24% y del total de las heterocigotas el 22,2% afectados.

**Conclusión:** si bien el grupo de pacientes evaluados fue pequeño, hemos encontrado una incidencia mayor a la población normal, pero menor a los valores reportados por otros autores.

### ABSTRACT

Fabry disease is an X-linked recessive inborn error of glycosphingolipid catabolism caused by the deficient activity of  $\alpha$ -galactosidase A, that results in the progressive accumulation of globotriaosylceramide in different cells of organism. Patients frequently die for renal or cardiac insufficiency.

**Aim:** to assess 25 patients (16 hemicygotes) with confirm diagnosis of Fabry disease without renal insufficiency.

**Results:** renal diameter were normal, 24% of total patients showed cystic abnormalities.

**Conclusion:** although our group was small, but we found

a high incidence of cystic abnormalities compared with normal population and smaller than other reports.

### INTRODUCCIÓN

En 1898 Anderson en Inglaterra y Fabry en Alemania describieron los síntomas de lo que hoy conocemos como enfermedad de Fabry o Anderson-Fabry (EF)<sup>(1,2)</sup>. La EF es una enfermedad por depósito lisosomal, con herencia ligada al X, causada por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A (A-GalA)<sup>(3,4)</sup>; la falta de esta enzima, resulta en el acúmulo progresivo de glicoesfingolípidos, preferentemente Globotriaosilceramida (G13) en células endoteliales, epiteliales, musculares lisas de los vasos sanguíneos y estructuras del sistema nervioso central y periférico, etc<sup>(5,6)</sup>. La EF está distribuida en todo el mundo, con una incidencia que varía entre 1/40.000<sup>(8)</sup> y 1/117.000<sup>(6)</sup>. Los síntomas se presentan desde la niñez y son referidos como dolor de características neuropáticas en manos y pies, hipo/anhidrosis, cólicos abdominales, vómitos y diarrea. Este es el resultado del compromiso de los nervios periféricos, principalmente las fibras finas (hipo o amielínicas). Luego los pacientes desarrollarán lesiones de piel, llamadas angioqueratomas, que son resultado de la afectación de la pared de los vasos dérmicos. Otros síntomas descriptos habitualmente en la adolescencia, es la presencia de depósitos corneanos, hipoacusia y vértigo. Luego de la tercera década de vida, deviene el compromiso renal, cardíaco y cerebral; que llevará a la mayoría de los pacientes a la muerte<sup>(5,6)</sup>.

Debido al avance en las técnicas diagnósticas<sup>(7)</sup> y a la aparición de la terapia de reemplazo enzimático (TRE)<sup>(8)</sup>, esta patología comenzó a generar un mayor interés para neurólogos, oftalmólogos, nefrólogos, cardiólogos, otorrinolaringólogos, pediatras, genetistas y dermatólogos.

Las lesiones renales en hombres (hemocigotas) y mujeres (heterocigotas) se desarrollan desde la 2° y 3° déca-

da respectivamente, existiendo gran variabilidad<sup>(9)</sup>. Los hallazgos histológicos descriptos están caracterizados por depósito de G13 en células glomerulares (particularmente en podocitos, células mesangiales y endoteliales), tubulares (preferentemente en túbulos distales) y vasculares (endotelio arterial, venoso, capilar y en células musculares lisas de la pared). El progreso de los depósitos genera los cambios inespecíficos de la etapa terminal: esclerosis arteriolar, atrofia y fibrosis glomerular, proliferación pseudotubular del epitelio glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial difusa<sup>(10)</sup>.

**OBJETIVO**

Registrar la incidencia de alteraciones ecográficas renales en un grupo de 25 pacientes con enfermedad de Fabry, previo a iniciar TRE con agalsidasa beta (Fabrazyme®).

**PACIENTES Y MÉTODOS**

Se evaluaron 25 pacientes (16 hemicigotas y 9 heterocigotas) con EF confirmada por técnicas bioquímicas (actividad enzimática en leucocitos de la A-Gal-A y/o dosaje en papel de filtro con gota seca) y test genéticos. Los pacientes formaban parte de varias familias, aunque compartían la mutación puntual en varios casos. El rango de edades de los hemicigotas fue de 16-50 años y las heterocigotas 19-49 años. Los pacientes con creatinina sérica mayor a 1,5 mg/dl y en diálisis fueron excluidos, debido a una incidencia mayor de lesiones quísticas en este grupo. La evaluación ecográfica constó en la medición de los diámetros longitudinales (DL) y antero-posteriores (DAP) de ambos riñones, como también, de la búsqueda de quistes corticales y parapiélicos. No se comparó con un grupo control, sino con estudios previos. Las evaluaciones de las ecografías fueron realizadas en diferentes centros de

TAB. 1		Resultados en hemicigotas					
Pac	EDAD	RD (mm)	RI (mm)	Resultados	Mutación	Act de Gal A(leu)	Proteinuria
1	46	DL 122 DAP 59	DL 117 DAP 61	RD quiste Parapiélico RI quiste Parapiélico	L415P	0.1 ss	+
2	33	DL 121 DAP 46	DL 115 DAP 40		L415P	0.7	microalb
3	23	DL 120 DAP 48	DL 121 DAP 52	RD quiste Cortical	L415P	0.3	microalb
4	20	DL 111 DAP 50	DL 123 DAP 53		L415P	2.2	microalb
5	27	DL 110 DAP 49	DL 109 DAP 53		L415P	0.8	microalb
6	16	DL 102 DAP 49	DL 99 DAP 55		D264Y	0.7	-
7	30	DL 93 DAP 48	DL 98 DAP 45		L415P	0.3 ss	-
8	30	DL 98 DAP 40	DL 109 DAP 46	RD quiste Parapiélico RI quiste Parapiélico	NR	0.04 ss	+
9	25	DL 108 DAP 44	DL 114 DAP 47	RI quiste Parapiélico	1244T>C	0.00	-
10	19	DL 126 DAP 47	DL 122 DAP 43		1244T>C	0.00	-
11	33	DL 93 DAP 50	DL 104 DAP 49		FS159Stop	0.04	+
12	20	DL 118 DAP 53	DL 113 DAP 50		1244T>C	0.00	-
13	24	DL 120 DAP 46	DL 124 DAP 47		1244T>C	0.02	-
14	19	DL 125 DAP 50	DL 119 DAP 51		1244T>C	0.03	-
15	50	DL 110 DAP 45	DL 105 DAP 63		L415P	0,073 ss	+
16	28	DL 118 DAP 46	DL 125 DAP 48		NR	0.4 ss	microalb

Pac: paciente; RD: riñon derecho; RI: riñon izquierdo, Actividad de Alfa-galactosidasa A SS: papel de filtro en sangre seca VN: 2-14,6 umol/l/hora, Leu: actividad enzimática en leucocitos VN 30,5-57,7 nmol/hora/mg de proteínas, NR: no realizada.

Argentina, por expertos en la enfermedad; todos pertenecientes al Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (gadytef.com.ar). El protocolo fue aprobado por el comité de ética de cada centro y los pacientes dejaron por escrito su consentimiento.

**RESULTADOS**

Los DL y DAP se encontraban dentro de los límites normales en todos los casos. No hubo valores compatibles con atrofia parenquimatosa, ya que los pacientes con conocimiento previo de insuficiencia renal fueron excluidos. Seis pacientes mostraron quistes renales de un total de 25 (24%), 4 hemicigotas (25%) y 2 heterocigotas (22,2 %). En el caso de los hemicigotas 2 pacientes presentaron quistes bilaterales. La ubicación de los quistes fue parapiélicos en tres casos y solo uno a nivel cortical. No hubo compromiso bilateral en las heterocigotas, y la ubicación fue 50% cortical y 50% parapiélico. No se evidenciaron otras patologías concomitantes descriptas previamente<sup>(11)</sup>.

**DISCUSIÓN**

Glass y col. describen que el 36,9% de los hemicigotas y el 20% de las heterocigotas presentan quistes renales al ser evaluados con ecografía. El porcentaje en los primeros es del 22,4% corticales y 14,5% parapiélicos, y en las heterocigotas del 10% corticales y 10% parapiélicos. Estos valores aumentan cuando la evaluación se realiza por medio de resonancia magnética<sup>(12)</sup>.

En comunicaciones anteriores se ha descripto que la incidencia de quistes renales aumenta con la edad<sup>(12,13)</sup>. Si bien nuestro número de pacientes es pequeño y no se incluyeron pacientes en edad pediátrica y con insuficiencia renal crónica, no hemos evidenciado esta condición, ya que en los dos grupos (hemicigotas y heterocigotas) los quistes estaban presentes en pacientes jóvenes como también en adultos. La presencia de proteinuria parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de quistes renales, principalmente en los hemicigotas. En nuestra población el 75% de los pacientes hemicigotas que presentaban quistes renales, tuvo proteinuria positiva (2 en rango de microalbuminuria), mientras que las heterocigotas el 50% tuvo proteinuria (en rango de microalbuminuria).

Los quistes renales simples aparecen raramente en la población general antes de los treinta años de edad, la incidencia aumenta un 50% luego de los cincuenta años<sup>(14)</sup>. En el caso de los quistes parapiélicos, su frecuencia es aún menor, siendo descriptos en diferentes series de autopsia entre el 1,5 y 1,8%<sup>(15)</sup>.

A la fecha no existe clara explicación de la fisiopatología de los hallazgos en este grupo; si el depósito de G13 estuviera implicado podríamos, en los sucesivos controles ecográficos, notar reversión de los mismos como manifestación de una respuesta positiva a la TRE.

Si bien la incidencia de quistes renales en nuestra población de hemicigotas fue menor a la descripta, puede explicarse por el número de pacientes estudiados. El hallazgo de patología quística en un paciente con proteinuria y/o microalbuminuria debe alertar sobre la posibilidad de diversas patologías renales, entre ellas la EF.

TAB. 2		Resultados en heterocigotas					
Pac	EDAD	RD (mm)	RI (mm)	Resultados	Mutación	Act de Gal A(leu)	Proteinuria
1	48	DL 95 DAP 42	DL 109 DAP 41		L415P	1.4	microalb
2	49	DL 104 DAP 48	DL 117 DAP 45		D264Y	16.3	-
3	47	DL 115 DAP 45	DL 91 DAP 43		L415P	NR	+
4	27	DL 104 DAP 44	DL 109 DAP 42	RD quiste Parapiélico	L415P	NR	microalb
5	29	DL 111 DAP 50	DL 112 DAP 49		L415P	NR	+
6	47	DL 110 DAP 49	DL 110 DAP 49	RD quiste Cortical	NR	1.3 ss	-
7	46	DL 109 DAP 43	DL 105 DAP 52		D155H	NR	microalb
8	22	DL 91 DAP 48	DL 94 DAP 50		L415P	NR	-
9	19	DL 110 DAP 49	DL 116 DAP 55		L415P	NR	-

Pac: paciente; RD: riñon derecho; RI: riñon izquierdo, Actividad de Alfa-galactosidasa A SS: papel de filtro en sangre seca VN: 2-14,6 umol/l/hora, Leu: actividad enzimática en leucocitos VN 30,5-57,7 nmol/hora/mg de proteínas. NR: no realizada.

Agradecimientos: al Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADYTEF): Alperovich M, Amartino H, Angaroni C, Antongiovanni N, Augspach F, Badía J, Bar D, Bernasconi A, Blanco M, Cabrera G, Casabe H, Cinque S, Ciceran A, Cusumano A, Delgado A, Della Giovanna P, Kremer R, Domínguez R, Dubrovski A, Fainboim A, Fernández A, Fernández S, Fernández C, Forrester M, Giner A, Gogorza M, Grosó C, Guelbert N, Guevara E, Heguilen R, Larovere L, Larralde M, Luna P, Martino G, Masllorens F, Mesa L, Michref A, Paira S, Paschini A, Pedrini C, Politei J, Raffaele P, Raskovsky V, Repetto H, Rodríguez G, Schenone A, Se-rebrinsky G, Szlago M, Tanus E, Trípoli J, Valdez R.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermat* 1898; 1: 113-117.
2. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph* 1898; 43: 187-200.
3. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med*. 1976; 276: 1163-1167.
4. Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science* 1970; 167: 1268-1269.
5. Ohnishi A, Dick PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease: histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerve, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 1974; 31: 120-127.
6. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: MacGraw-Hill; 2001: 3733-3774.
7. Chamoles NA, Blanco M, Gagilo D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2001; 308: 195-196.
8. Eng CM, Gurrón N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345:9-16.
9. Branton M, Schiffmann R, Sabnis S, Murray G, Quirk J, Altarescu G, et al. Natural History of Fabry Renal Disease: Influence of  $\alpha$ -Galactosidase A Activity and Genetic Mutations on Clinical Course. *Medicine* 2002; 81: 122-138.
10. Desnick RJ, Wasserstein MP, Banikazemi M. Fabry disease (Alfa-Galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy. In: Schieppati A, Daina E, Sessa A, et al, editors. *Rare Kidney Diseases*. New York: Karger; 2001:174-192.
11. Blanco J, Herrero J, Arias L, Garcia-Mirrales N, Gamez C, Barrientos A. Renal variant of Anderson-Fabry disease and bilateral renal cell carcinoma. *Pathology - Research and Practice* 2005; 200: 857-860
12. Glass RB, Astrin KH, Norton KI, Parsons R, Eng CM, Banikazemi M, Desnick RJ. Fabry disease: renal sonographic and magnetic resonance imaging findings in affected males and carrier females with the classic and cardiac variant phenotypes. *J Comput Assist Tomogr*. 2004 Mar-Apr;28(2):158-68.
13. Ries M, Bettis KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA, Brady RO, Schiffmann. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):978-82.
14. Amis ES, Cronan JJ, Yoder IC, et al. Renal cysts: curios and caveats. *Urol Radiol*. 1982;4:199-209.
15. Amis ES. Cysts of the renal sinus. In: Pollack HM, editor. *Clinical Urography: An Atlas And Textbook of Urological Imaging*. Philadelphia: WB Saunders; 1990:1185-1192.

Recibido en forma original: 10 de enero de 2008

En su forma corregida: 16 de enero de 2008

Aceptación final: 19 de marzo de 2008

Dr. Juan M. Politei

Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro

Pte. Luis S. Peña 265

(1110) Ciudad de Buenos Aires, Argentina

E-mail: jpolitei@hotmail.com