



Caso clínico

Múltiples quistes parapiélicos en la enfermedad de Fabry

María A. Azancot^a, Josefa Vila^a, Carmen Domínguez^b, Xavier Serres^c
y Eugenia Espinel^{a,*}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b CIBBIM-Nanomedicina, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Servicio de Radiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de marzo de 2015

Aceptado el 5 de diciembre de 2015

On-line el 6 de abril de 2016

Palabras clave:

Enfermedad de Fabry
Quistes parapiélicos
Mutación *de novo*

R E S U M E N

La enfermedad de Fabry es una enfermedad de depósito lisosomal de carácter hereditario, ligada al cromosoma X, causado por el déficit de la enzima alfa-galactosidasa A (alfa-GLA A), lo que conduce a la acumulación de glicoesfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida, en los tejidos. Es una enfermedad poco prevalente, y con muy bajo índice de sospecha, por lo que, generalmente, existe un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento.

Presentamos un caso de un paciente varón afecto de la enfermedad de Fabry, que presentaba múltiples quistes parapiélicos e insuficiencia renal, sin presentar angioqueratomas. El estudio genético mostró una mutación en el gen de alfa-GLA A que no ha sido descrita previamente en el registro de mutaciones, y *de novo*, ya que no se encontró en otros familiares, además que no fue transmitida a la descendencia. La presencia de múltiples quistes parapiélicos y su peculiar aspecto fue lo que hizo sospechar el diagnóstico de la enfermedad.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Multiple parapelvic cysts in Fabry disease

A B S T R A C T

Fabry disease is an inherited, X-linked lysosomal storage disorder caused by deficiency of the enzyme alpha galactosidase A (alpha-GLA A), which leads to glycosphingolipid accumulation, mainly globotriaosylceramide, in tissues. Disease prevalence and the index of suspicion are both low, which tends to result in delayed diagnosis and treatment.

Keywords:

Fabry disease
Parapelvic cysts
De novo mutation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eespinel@vhebron.net (E. Espinel).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.12.003>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

We present the case of a male Fabry disease patient who manifested no angiokeratoma lesions but presented multiple parapelvic cysts and renal failure. The genetic study revealed an alpha-GLA A gene mutation that had not been recorded in the mutations registry. The *de novo* mutation was not found in his relatives and it was not transmitted to his offspring. The large number and peculiar appearance of the parapelvic cysts led to the diagnosis.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es consecuencia de un déficit de la enzima alfa-galactosidasa A (alfa-GLA A), lo que conduce al depósito de globotriaosilceramida (Gb3) en los tejidos¹. Es una enfermedad hereditaria, ligada al cromosoma X, que se manifiesta en los varones homocigotos y las mujeres heterocigóticas, y estas con afectación variable². Es una enfermedad que puede aparecer en todas las razas, cuya prevalencia varía de 1:50.000 en varones³, sin embargo, en un estudio llevado a cabo con recién nacidos ha encontrado una incidencia de 1:37.000⁴. La EF tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas, lo que hace que sea difícil establecer un diagnóstico oportuno. El inicio de los síntomas, por lo general, comienza en la infancia, y a menudo el dolor neuropático y múltiples angiokeratomas en la piel están presentes en un alto porcentaje de los casos⁵. Durante la edad adulta, empieza la afectación renal caracterizada por proteinuria con progresión a la insuficiencia renal crónica, la cual se asocia con un aumento en la mortalidad, en estos pacientes. Los quistes parapiélicos, también se han descrito en la EF como un hallazgo radiológico⁶.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 47 años de edad, sin antecedentes familiares de EF que seguía controles en consulta externa de nuestro servicio desde el 2002 por proteinuria. En 2006, la ecografía abdominal y la resonancia magnética (RM) mostraron una mala diferenciación córtico-medular y la presencia de múltiples quistes parapiélicos bilaterales (figs. 1 y 2). En 2007, por deterioro de la función renal con niveles de creatinina sérica de 1,6 mg/dl y proteinuria de 1 g/24 h, se decidió realizar una biopsia renal guiada por ecografía, que reveló cambios consistentes con moderada-grave nefritis intersticial crónica. En 2009, el paciente ingresó debido a edemas y disnea de esfuerzo. La exploración no mostró lesiones cutáneas sugestivas de angiokeratomas en piel. La analítica de ingreso mostró una creatinina sérica de 1,7 mg/dl y proteinuria de 2,4 g/24 h. Los hallazgos en el ecocardiograma y en la RM cardíaca mostraron una probable miocardiopatía por enfermedad de depósito (fig. 3). La electromiografía mostró signos de neuropatía de fibras pequeñas, con alteraciones de la función autonómica. Se realizó una prueba de sudor que no recogió sudor tras la estimulación con pilocarpina, y un estudio oftalmológico que reveló córnea verticillata.

Ante la sospecha clínica de EF, se determinó el nivel de actividad de la alfa galactosidasa en leucocitos y plasma,



Figura 1 – Ecografía abdominal, en corte oblicuo longitudinal del riñón izquierdo, que muestra hiperecogenicidad corticomedular (flechas blancas) y los quistes parapiélicos (flechas negras).

utilizando un sustrato fluorogénico 4-methylumbelliferyl α -D-galactosidasa. La actividad GLA era 0,5 nmol/h/ml (2% de lo normal) en el plasma, y /4,2 nmol/h/mg de proteína (10,7% de lo normal) en los leucocitos, lo que confirma el diagnóstico de la EF. La actividad de la enzima fue normal en los familiares estudiados del paciente (madre y hermana). Se realizó el estudio genético, el ácido desoxirribonucleico genómico (ADN) se extrajo de mancha de sangre seca y los fragmentos de genes de codificación se amplificaron mediante PCR. La secuenciación directa de los 7 exones del gen de GLA se realizó usando un secuenciador capilar (ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer). El análisis determinó que el paciente era homocigoto para

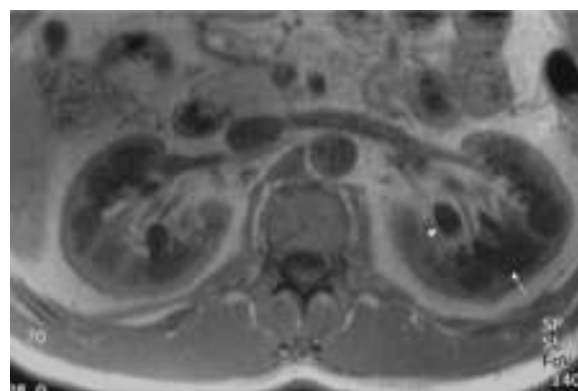


Figura 2 – RM axial en T1, que muestra riñones con pobre diferenciación corticomedular (flechas) y los quistes parapiélicos (flecha corta).

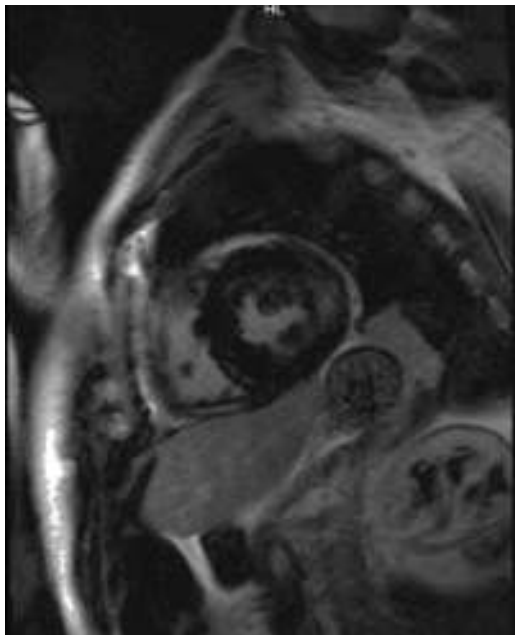


Figura 3 – RM cardiaca que muestra engrosamiento difuso de ambos ventrículos, con realce mesocárdico de la cara lateral que se extiende al ápex ventricular del ventrículo izquierdo, compatible con enfermedad de Fabry.

una nueva mutación c.1182del (delección de un solo nucleótido) en el exón 7 del gen alfa-GLA A. Se investigó a la madre y hermana del paciente, siendo negativas para esta mutación. Los hermanos restantes no estaban disponibles para el estudio, pero ninguno de ellos ha manifestado síntomas clínicos asociados con la enfermedad, hasta la fecha. El paciente tiene un hijo varón, por lo que la mutación no se transmite a la descendencia. Se inició la terapia de reemplazo hormonal con agalsidasa alfa (Replagal®). Durante el seguimiento, el edema y el dolor neuropático mejoraron, pero la función renal empeoró progresivamente hasta la insuficiencia renal terminal, en un período de 3 años. El paciente inició hemodiálisis, y un año más tarde, recibió un injerto renal de donante vivo de su esposa. El paciente, durante el seguimiento posttrasplante, ha permanecido con función renal estable con un filtrado glomerular estimado de 45 ml/min/1,73 m², con proteinuria de 200 mg/24 h. Se han realizado biopsias de seguimiento a los 3 meses y al año, que no han mostrado depósitos de Gb3 en el tejido renal. En cuanto a la evolución cardiaca, clínicamente ha presentado aparición de disnea de esfuerzo, además de empeoramiento de la fibrosis miocárdica, valorada por resonancia cardiaca realizada en febrero de 2014. Se decidió

cambio de tratamiento a agalsidasa beta (Fabrazyme®), desde entonces.

Discusión

Los quistes parapiélicos no son infrecuentes en la EF, pero no son específicos para esta condición. En un estudio anterior de 122 EF pacientes (76 varones y 40 mujeres), se observó un aumento de la frecuencia, de quistes corticales y parapiélicos, en relación a la población general⁶. Otro estudio encontró que los quistes renales parapiélicos fueron más frecuentes en los pacientes con EF que en los controles sanos⁷. Aunque nuestro paciente no mostró angioqueratomas, una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con EF, el cuadro clínico y los hallazgos en los estudios de imagen nos llevaron a sospechar una base genética para la enfermedad. El hallazgo de múltiples quistes del seno renal en paciente joven con insuficiencia renal de causa desconocida, debe plantear la posibilidad de la EF en el contexto clínico apropiado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry disease: Classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem.* 1963;238:3148-50.
2. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93:112-28.
3. Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med.* 2007;146:425-33.
4. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31-40.
5. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry registry. *Pediatr Res.* 2008;64:550-5.
6. Ries M, Bove Bettis K, Choyke P, Kopp J, Austin H III, Brady R, et al. Parapelvic kidney cysts: A distinguish feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int.* 2004;66:978-82.
7. Glass RB, Astrin KH, Norton KI, Parsons R, Eng CM, Banikazemi M, et al. 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;28:158-68.