

Club de Nefropatología
XXV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica
Zaragoza, 18 de Mayo de 2011

CASO CLÍNICO

¹L. Yébenes, ²E. De Sousa, ²MC. Riñón, ¹ML. Picazo,
Servicio de Anatomía Patológica¹ y Servicio de Nefrología²

Historía Clínica

- Hombre de 37 años sin antecedentes personales de interés.
- En enero de 2010 episodio de rectorragia e ingreso para polipectomía.
- Durante ingreso se detecta hipertensión arterial 160/85 mmHg y creatinina sérica 2,35-2,8 mg/dl.

Exploración física

- TA 150/93 mmHg.
- Edema bimalleolar blando, con fovea.
- Resto del examen físico sin hallazgos de importancia.

Analítica

- Creatinina 2,78 mg/dl
- CCr de 30 ml/min
- DRAS: Hematíes +, Proteínas 2 g/l
- Proteinuria 3,7 g/d
- Proteínas totales y albúmina normal
- Colesterol total: 230 mg/dl
- Acido úrico 7,5 mg/dl
- Resto de los análisis dentro de límites normales.

Estudio inmunológico

- ANA, ANCA, anti MPO y Anti PR3 negativos
- Complemento: normal
- Inmunoglobulinas normales
- FR 20 U/L (VN menor de 15 U/L)
- Serologías VIH, VHB, VHC y Sífilis: negativas

Estudios complementarios

- **Ecografía Renal (29/06/2010):**

Riñón derecho de 12,2 cm e izquierdo de 11,2 cm, con aumento de la ecogenicidad cortical, sin dilatación pielocalicial. Ligera hipertrofia prostática homogénea grado II.

- **Ecocardiograma: (septiembre/2010)**

HVI concéntrica leve, con función sistólica conservada. IA ligera. Resto normal.

- **Ecografía abdominal:**

Sin alteraciones.

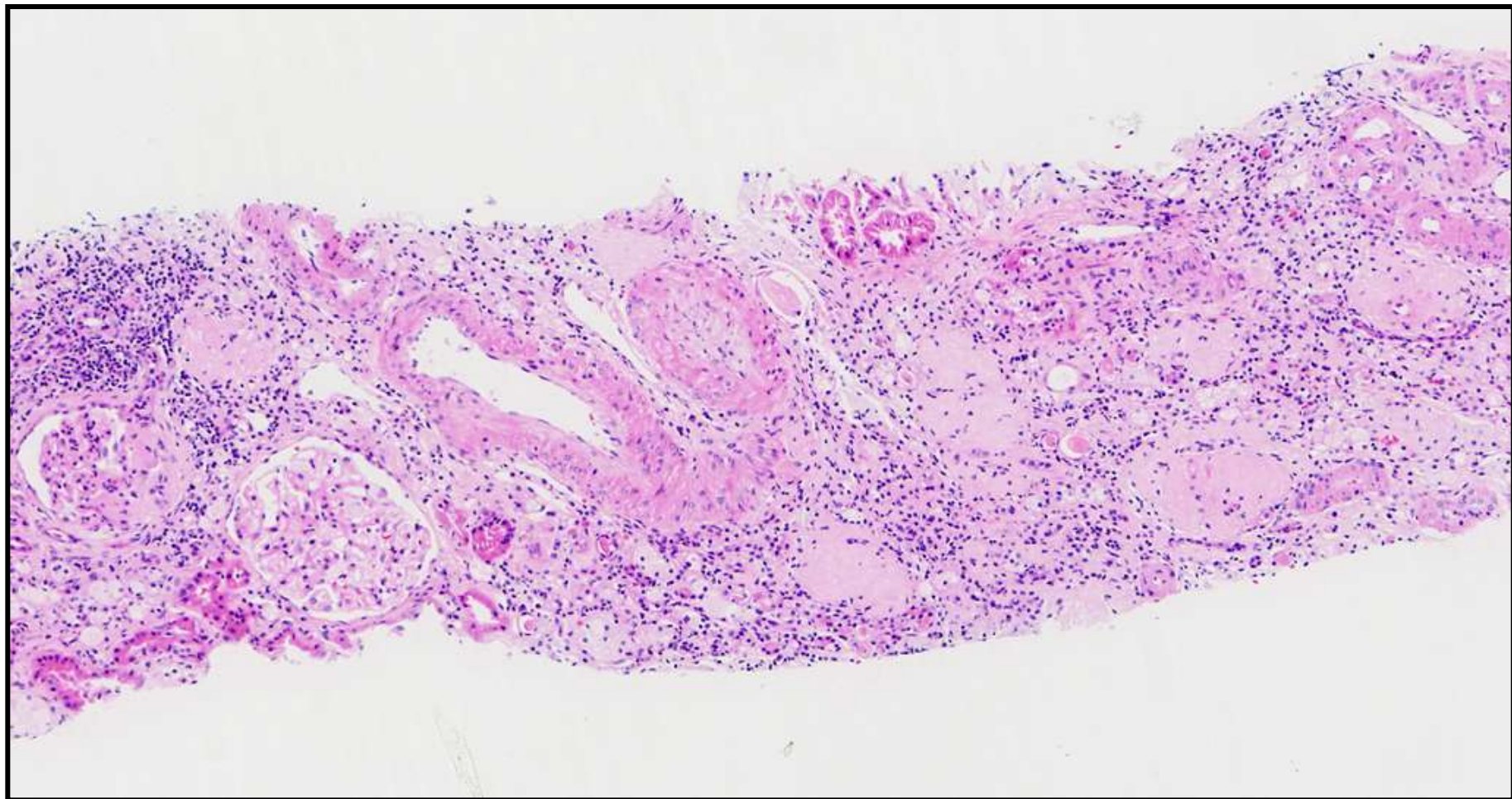
Juicio Clínico

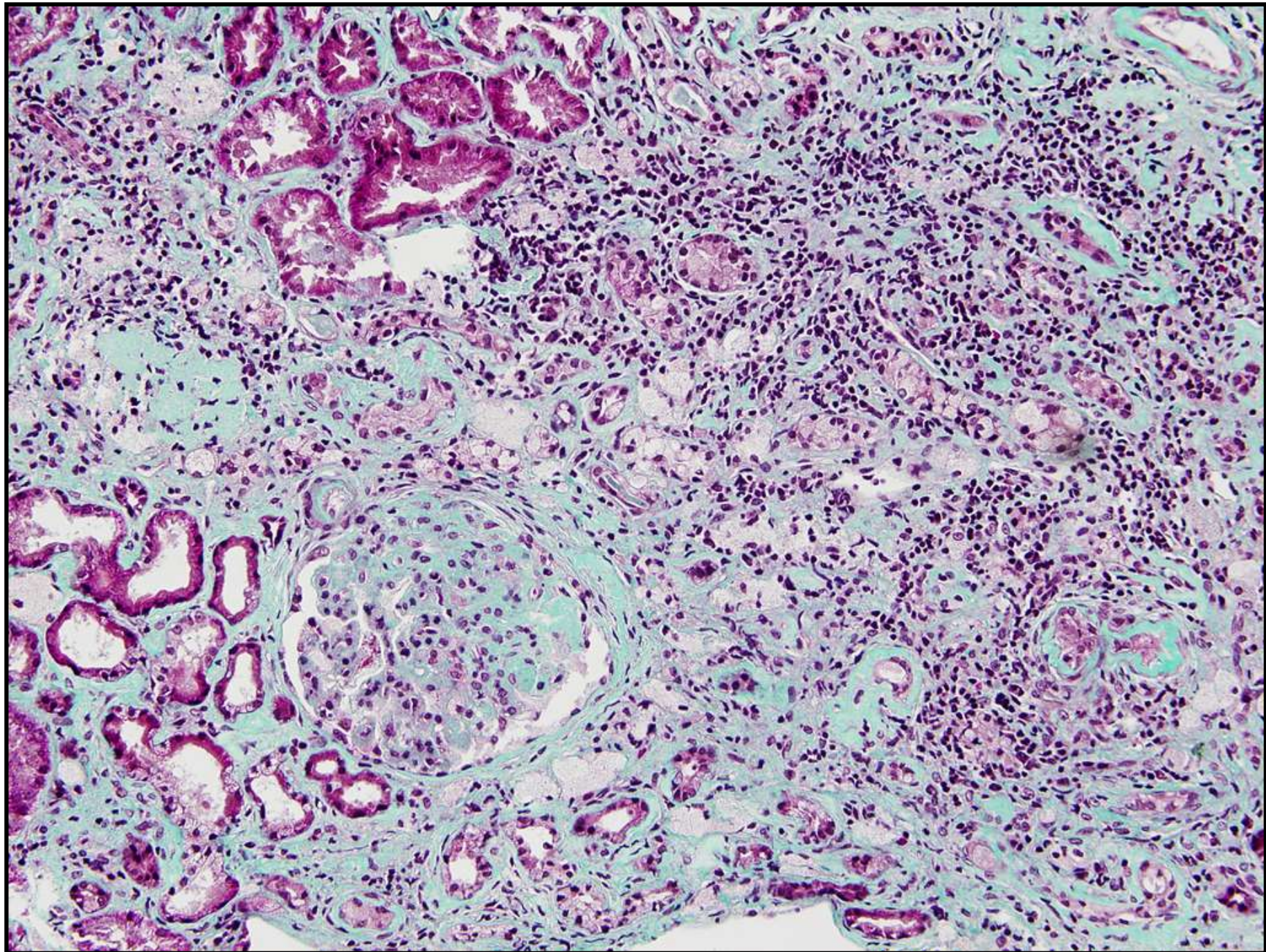
- Nefropatía crónica estadio 3b-4, con proteinuria en rango nefrótico, sin síndrome nefrótico clínico ni bioquímico, con microhematuria de etiología desconocida.
- Hipertensión arterial ligera.

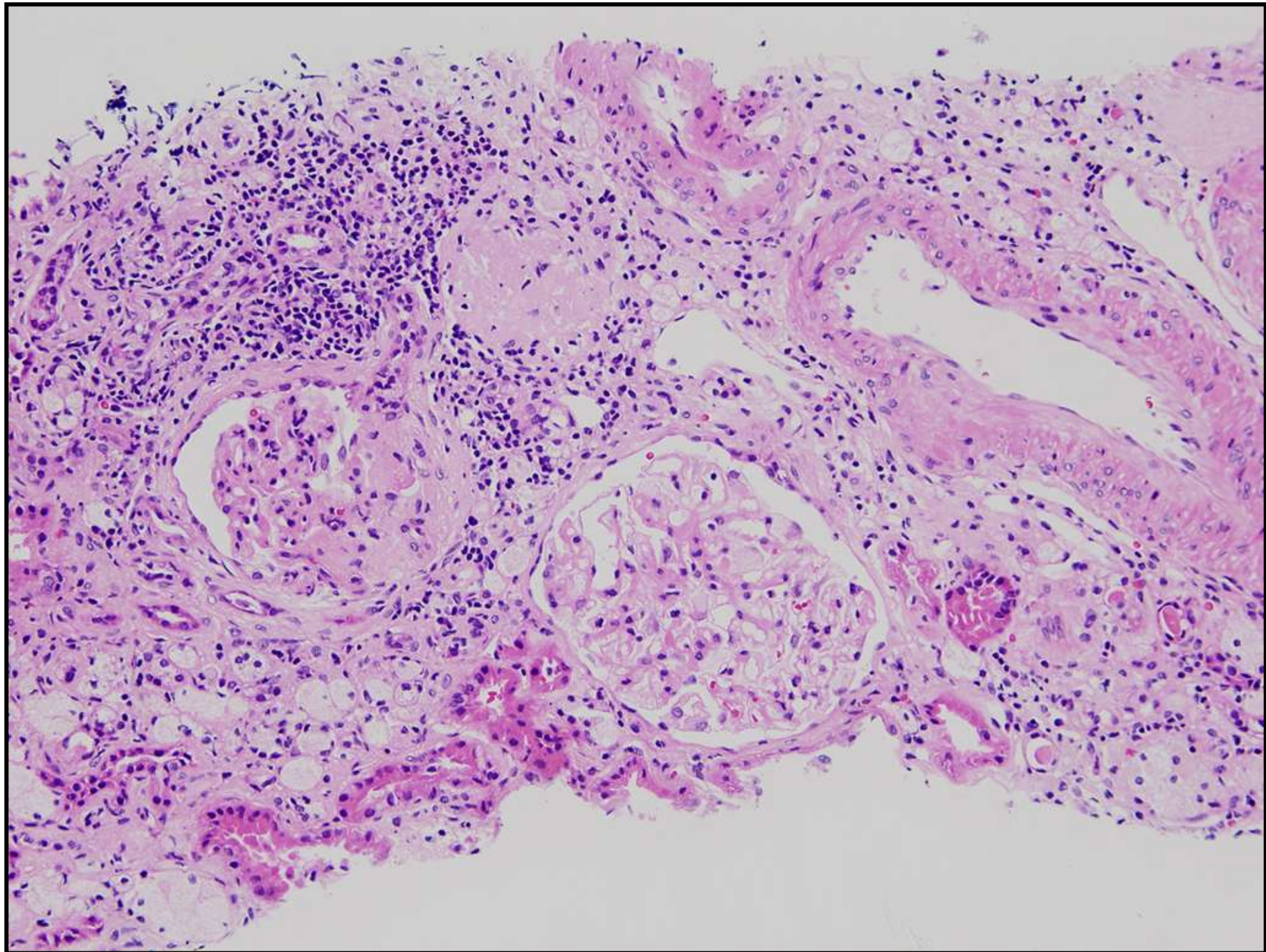
Actitud Terapéutica

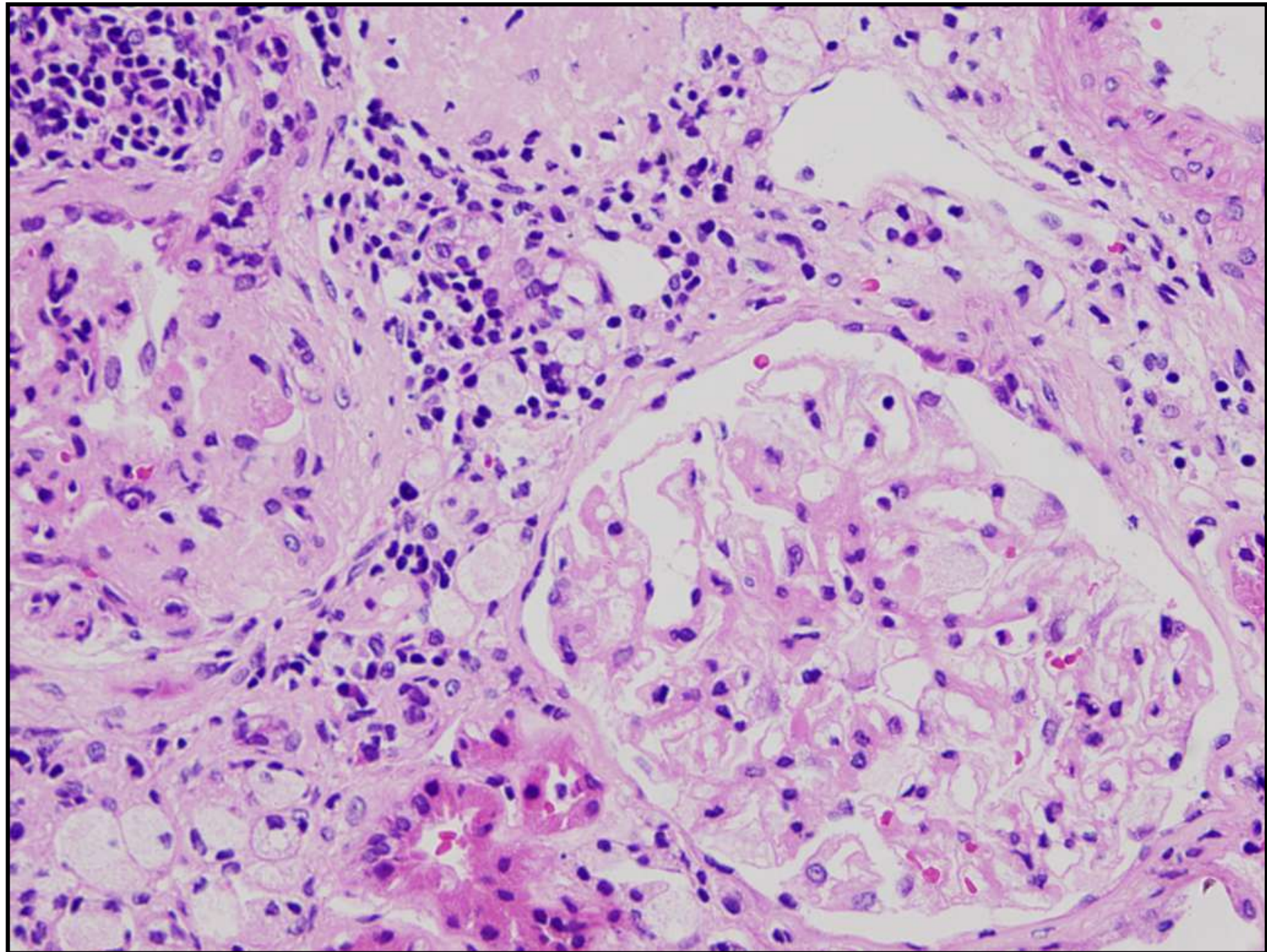
- Tratamiento con telmisartan, pravastatina, bicarbonato sódico y alopurinol.
- Proteinuria desciende a 2,2 g/d, creatinina sérica de 2,6 mg/dl y TA bien controlada.

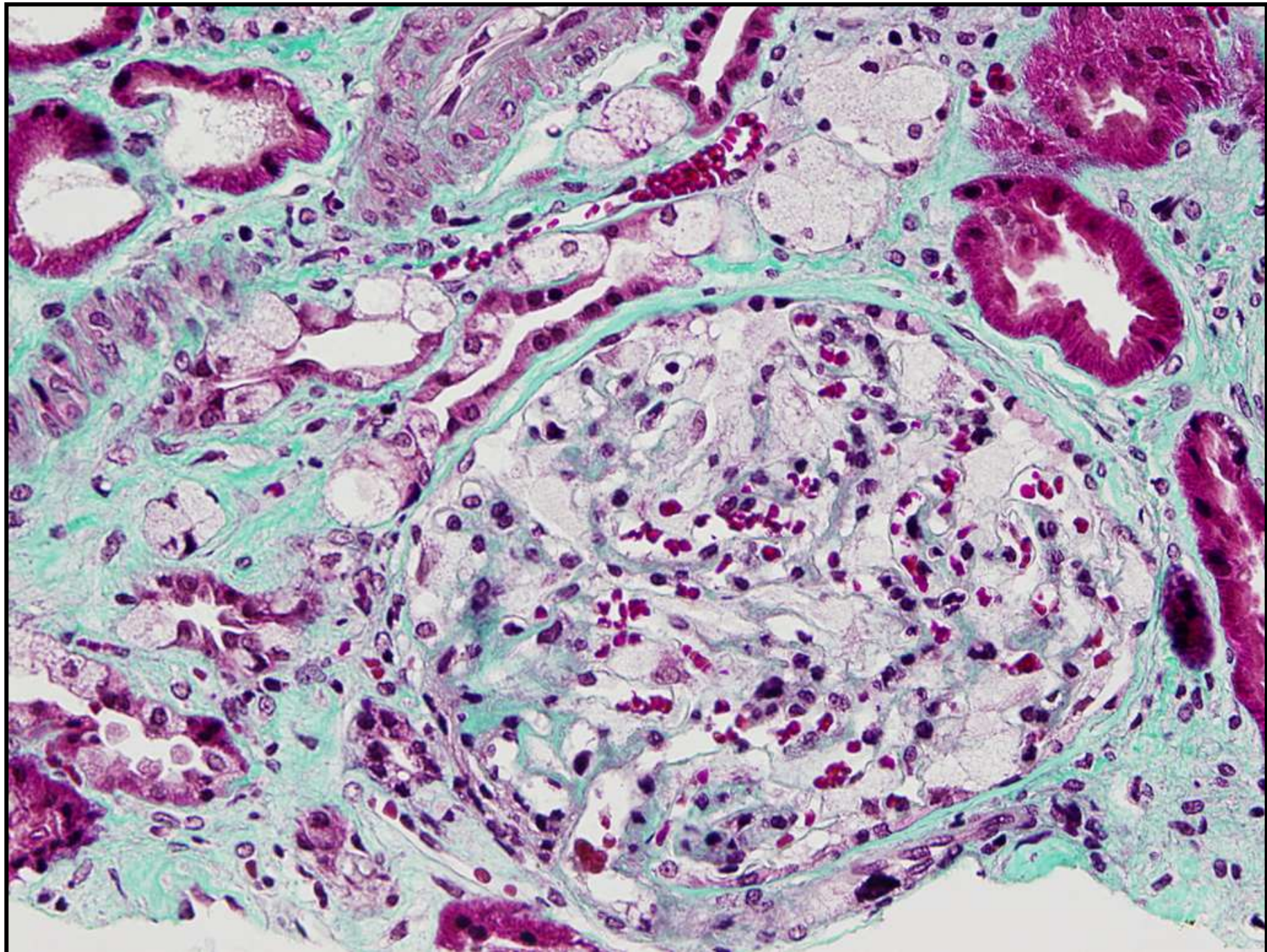
BIOPSIA RENAL

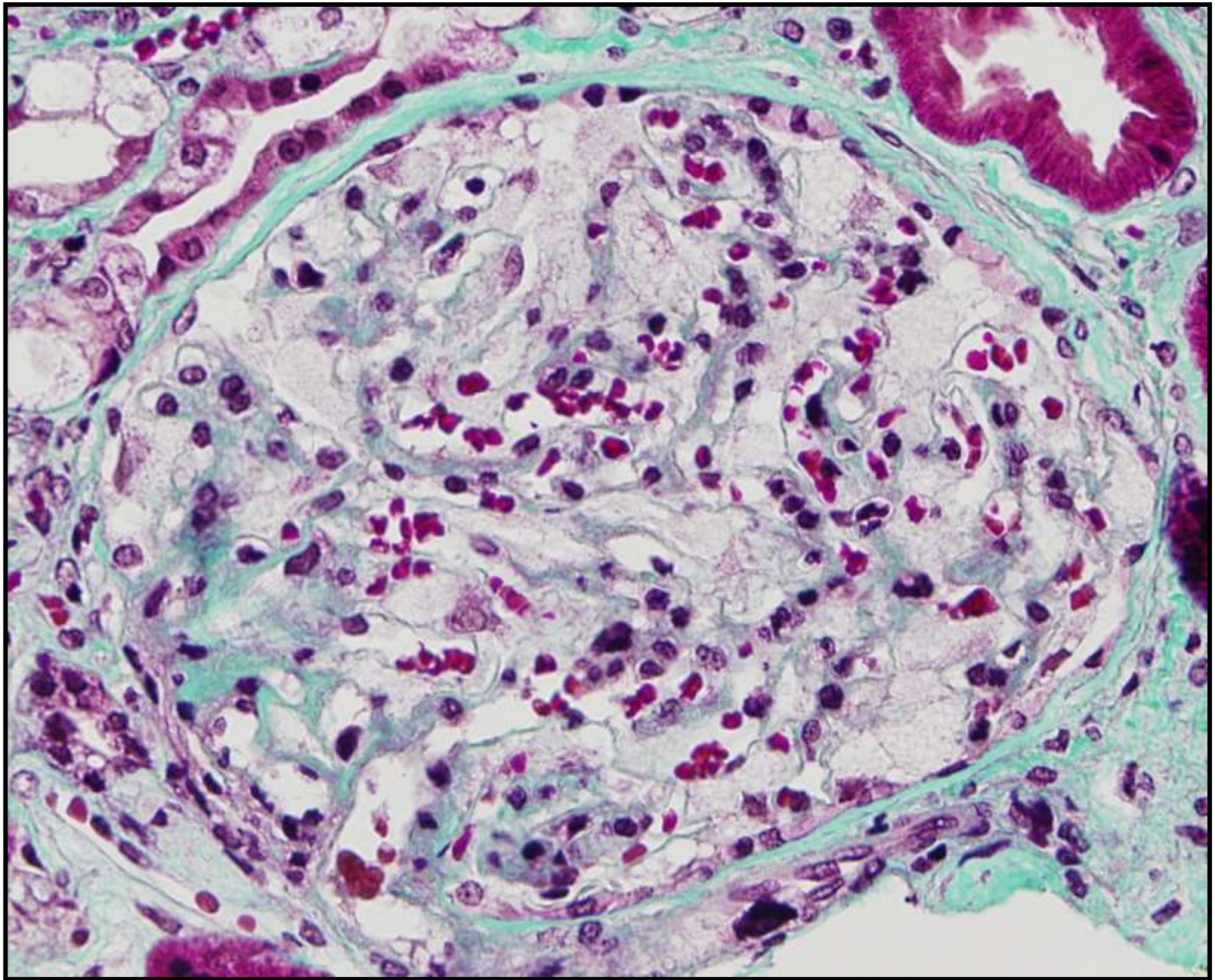


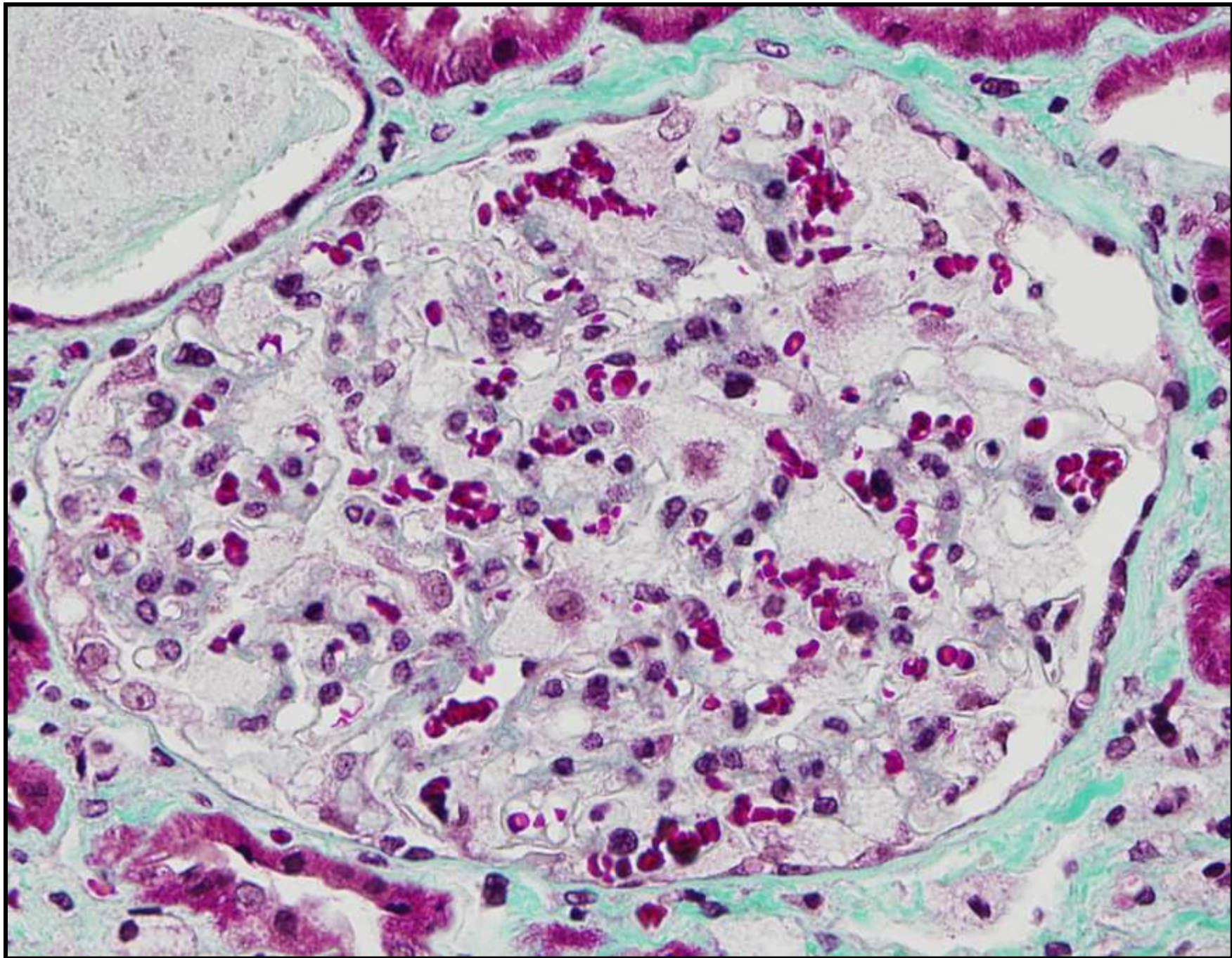


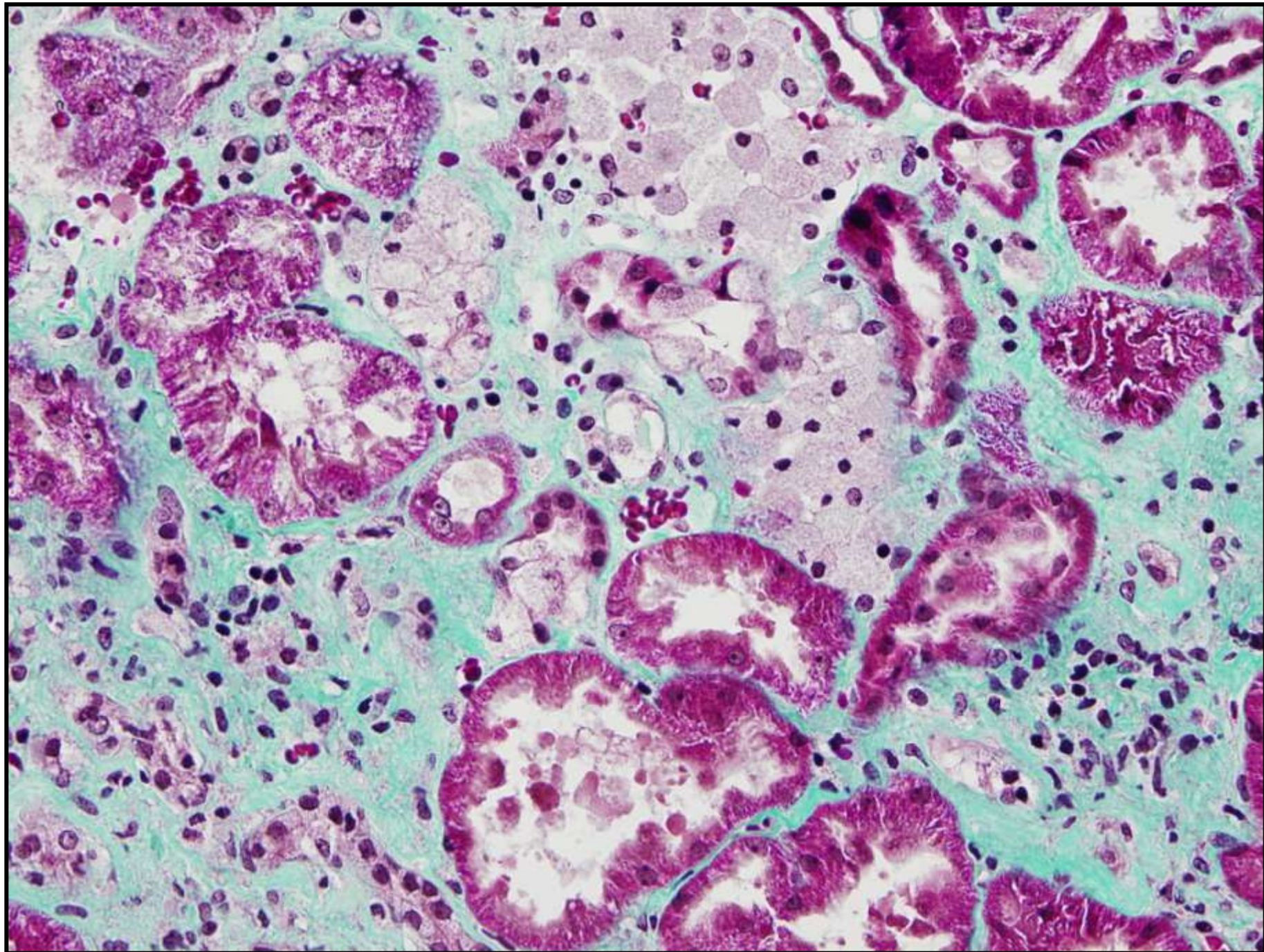


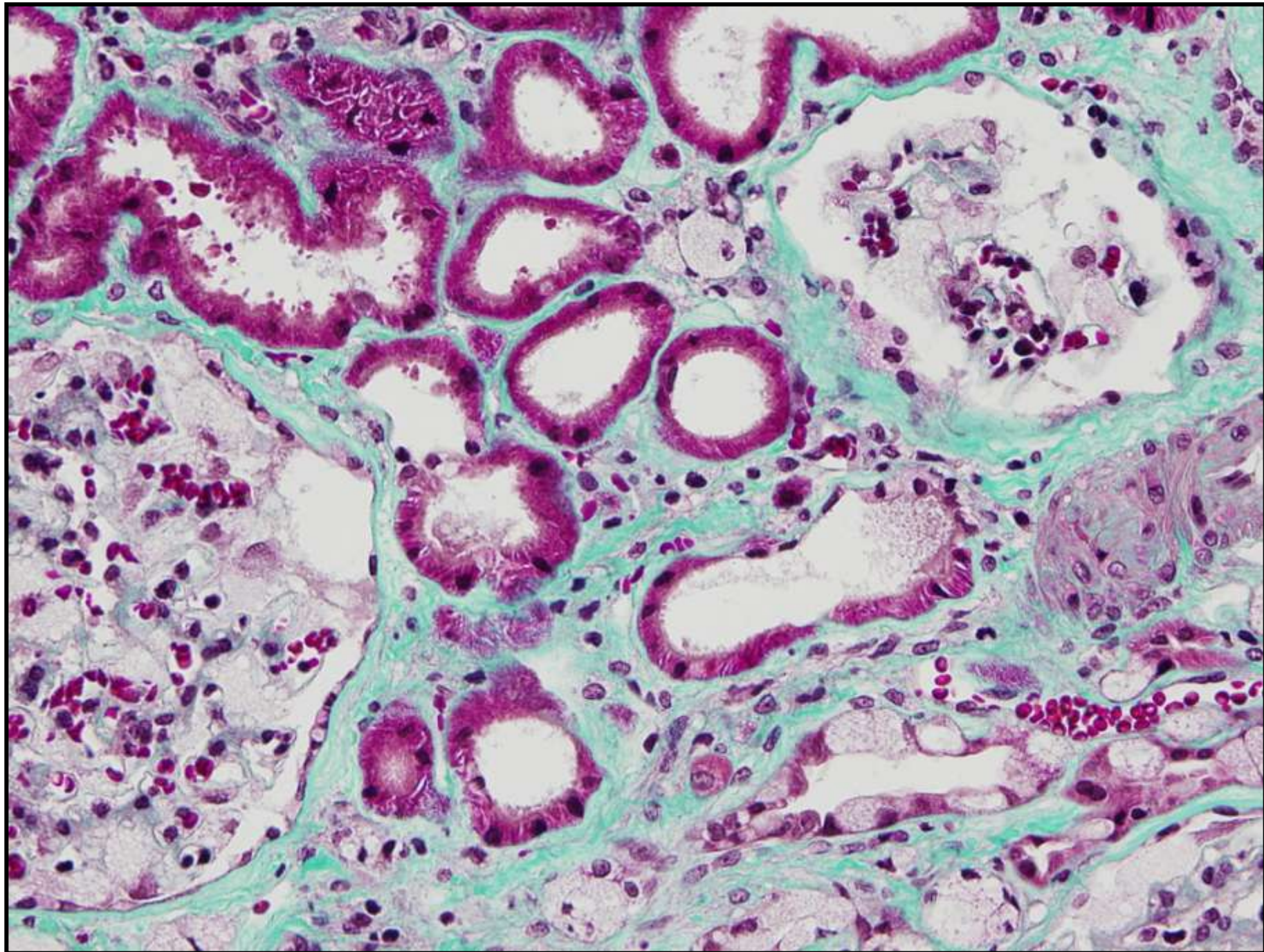


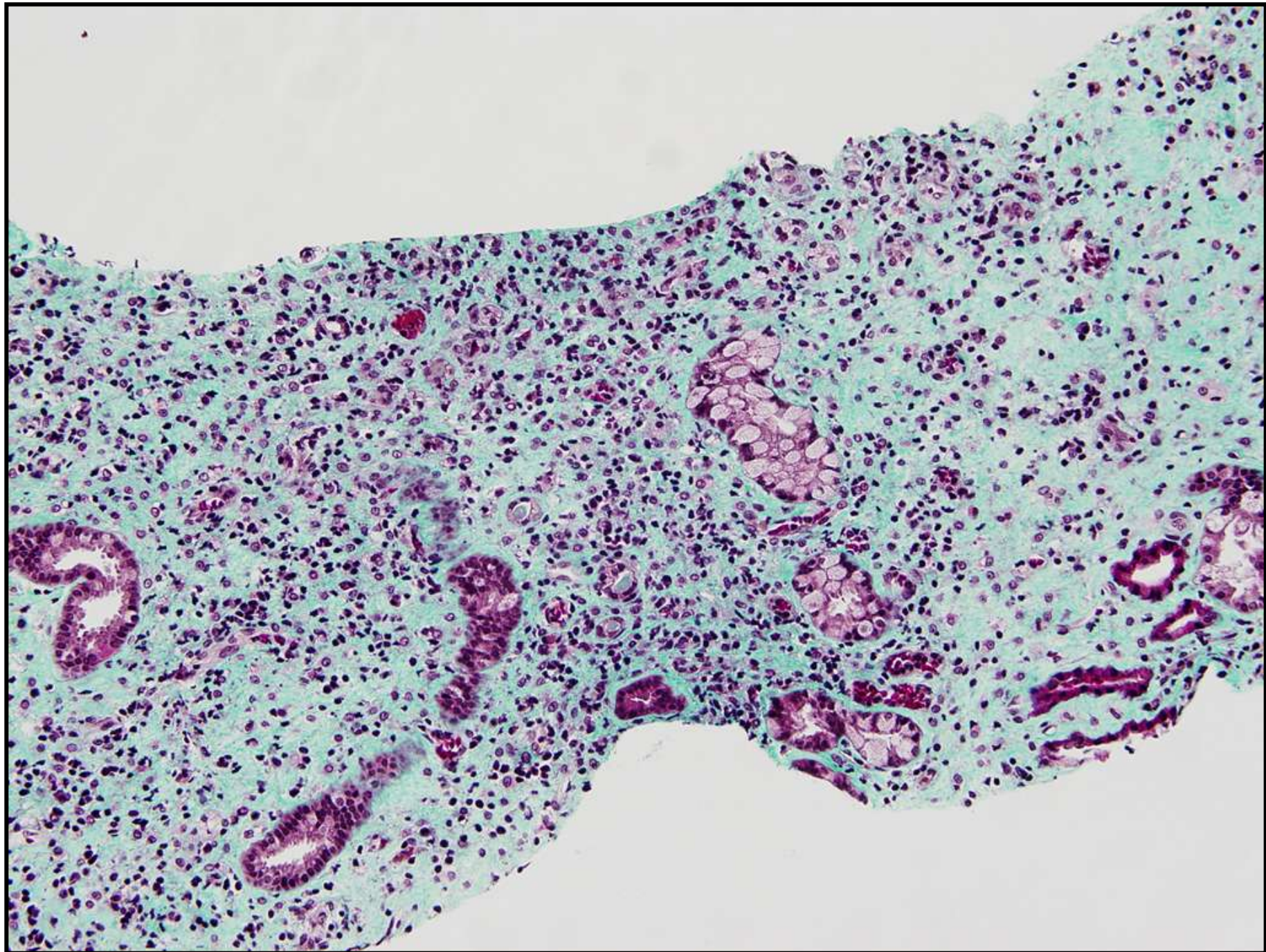


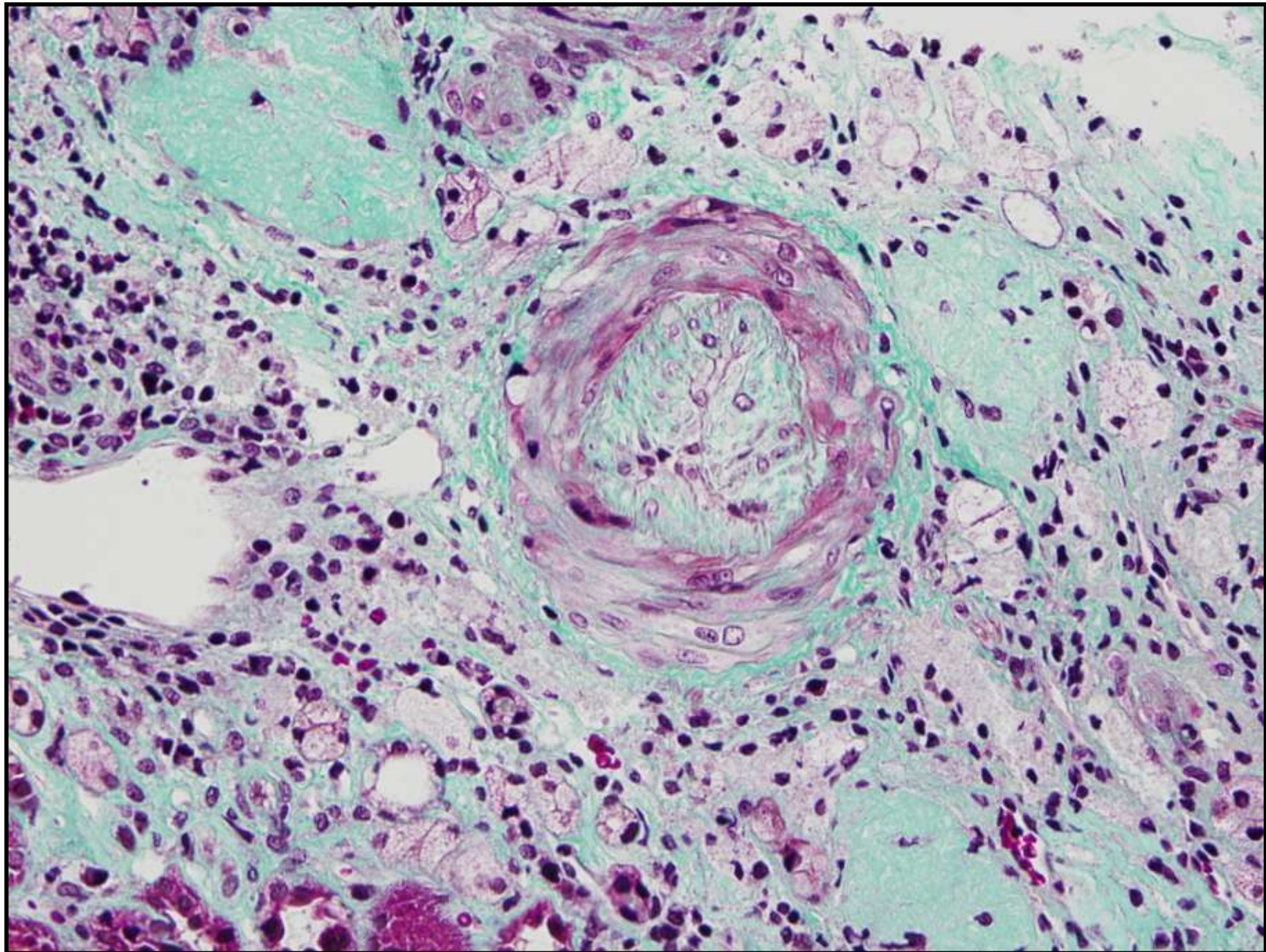


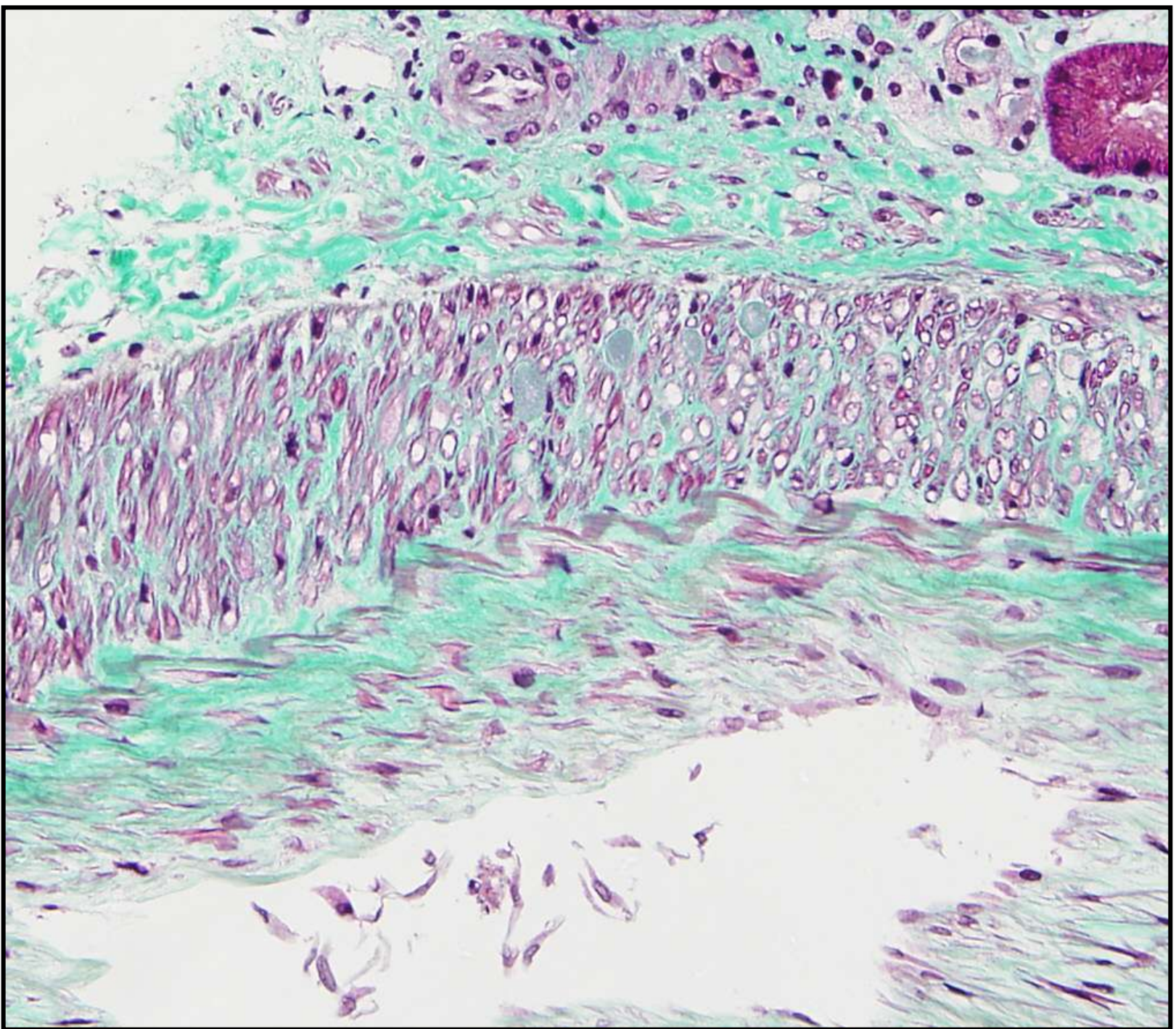












Diagnóstico anatomopatológico

- Glomeruloesclerosis segmentaria y focal con esclerosis global en 10 de los 22 glomérulos estudiados con células epiteliales viscerales y parietales espumosas.
- Nefritis tubulointersticial crónica moderada-severa con células espumosas intersticiales y a nivel del túbulo contorneado distal.
- Lesiones vasculares de hipertensión arterial benigna.
- NOTA: La presencia de células espumosas en el glomérulo, obliga a descartar una enfermedad metabólica fundamentalmente una enfermedad de Fabry.

Pruebas de confirmación

- Determinación bioquímica de alfa-galactosidasa A:

Actividad de la alfa-galactosidasa A: 0,63 $\mu\text{mol/h.l}$
fuera del rango de normalidad (valor de referencia
2,1-13,6 $\mu\text{mol/h.l}$)

Compatible con el diagnóstico de Enfermedad de Fabry.

Estudio Genético*

- Sustitución de adenina por timina en el exón 3 del gen GALA, que genera una mutación miss-sense.
- Paciente heterocigoto para dicha mutación compatible con el diagnóstico de:

Enfermedad de Fabry



* Realizado por la Dra. Navarro del Hospital de Meixoeiro de Vigo

Enfermedad de Fabry

- Enfermedad metabólica hereditaria.
- Mutaciones en gen de alfa-galactosidasa A (GALA) situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1).
- Depósito de glucoesfingolípidos neutros (globotriaosilceramida -Gb3-) en lisosomas de células endoteliales vasculares de riñón, corazón, cerebro y piel.
- Afectación multisistémica.
- Clínica se inicia típicamente en la infancia en forma de acroparestesias, seguida angioqueratomas en juventud en tronco, diaforesis disminuida y lesión corneal.

Enfermedad de Fabry

- Evolución progresiva con complicaciones graves renales, cardíacas y neurológicas.
- Incidencia de 1/40000 hombres y 1/117000 portadoras.
- Alta penetrancia en varones hemicingotos.
- Variaciones intra e interfamiliares en la expresión fenotípica.
- A pesar de herencia ligada al cromosoma X, las mujeres no deben considerarse como meras portadoras.

Tabla 1

Historia natural de la enfermedad de Fabry

Infancia y adolescencia (≤ 18 años)

Acroparestesias, dolor y crisis de Fabry

Angioqueratomas

Alteraciones oculares, especialmente córnea verticilata

Alteraciones auditivas

Alteraciones de la sudoración

Afectación gastrointestinal (diarreas, dolor abdominal)

Fatigabilidad fácil e intolerancia al ejercicio

Microalbuminuria. Hipostenuria

Adulto 18-40 años

Progresión angioqueratomas

Proteinuria, hematuria

Enfermedad renal crónica estadio 2-3

Fiebre

Alteraciones de la sudoración

DTI alterado

HVI, arritmias

Intolerancia al calor/frío

Diarrea, dolor abdominal

Intolerancia al ejercicio

Alteraciones auditivas

> 40 años

Alteraciones cardíacas

Enfermedad renal crónica estadio 4-5

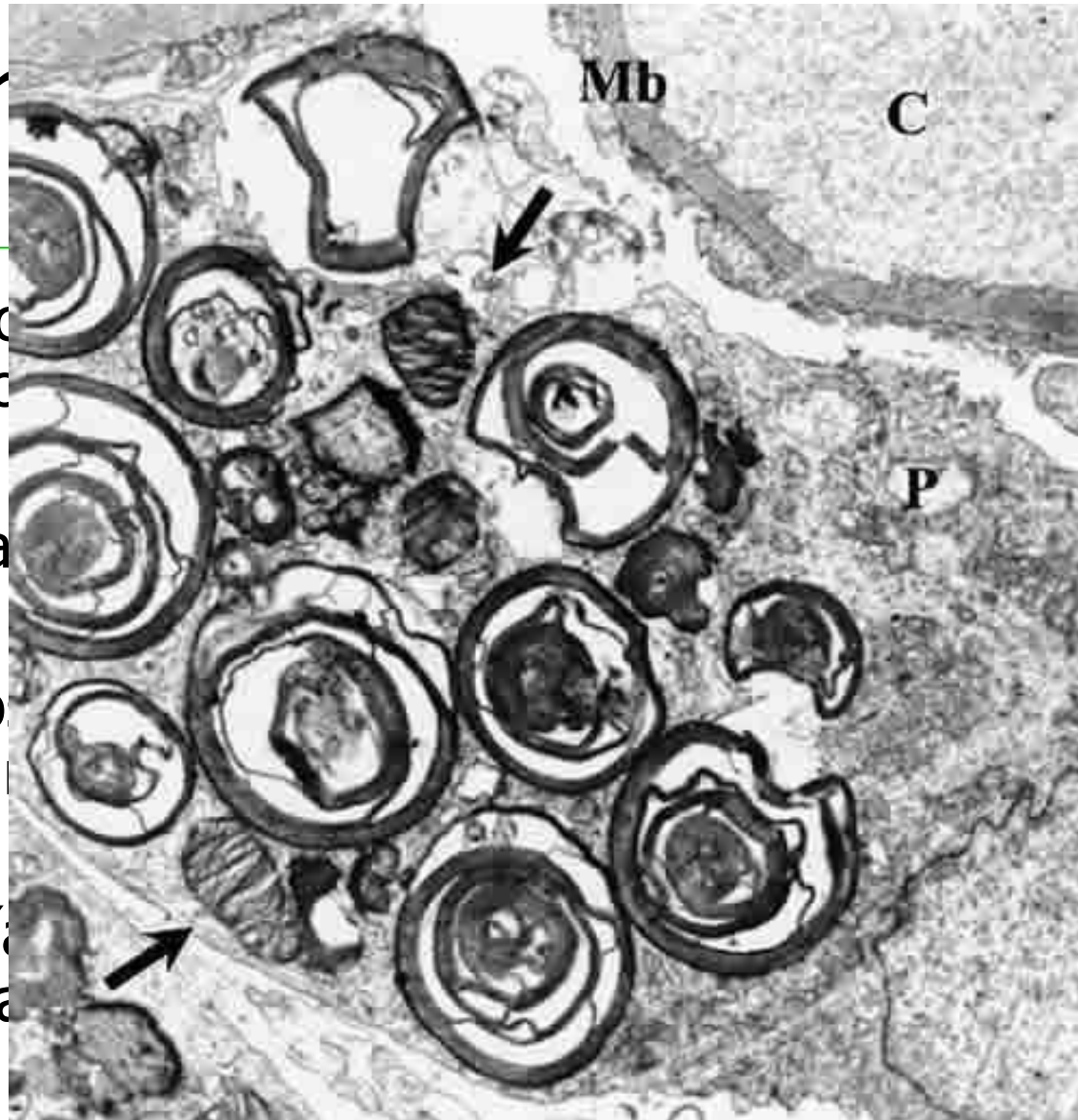
Ictus o accidente isquémico transitorio o alteraciones cerebrovasculares

DTI: eco-Doppler tisular cardíaco; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.



Enferm

- La afectación de la adolescencia
- Proteinuria
- En la biopsia sugieren un
- Microscopía concéntrica "mieloides"



on

de la

óptica

minares
uerpos

Diagnóstico diferencial

Otras enfermedades por depósito con presencia de podocitos espumosos:

- nefrosialidosis infantil
- gangliosidosis
- mucopolipidosis tipo 2
- síndrome de Hurler
- enfermedad de Niemann-Pick
- enfermedad de Farber

¿Cómo debe hacerse el diagnóstico?

- Demostración de la deficiencia o ausencia en la actividad de alfa-galactosidasa A en plasma, leucocitos o fibroblastos cultivados.
- Posterior confirmación diagnóstica mediante estudio molecular del gen GALA (más de 520 mutaciones).
- En varones (hemicigotos), la actividad disminuida de alfa-galactosidasa A confirma la enfermedad.
- En mujeres heterocigotas, la actividad enzimática puede ser normal, es obligado realizar el estudio molecular.

Tratamiento

Tratamiento de sustitución enzimática:

- Agalsidasa Alfa (Replagal®)
- Agalsidasa Beta (Fabrazyme®)

Vía endovenosa, cada 15 días, de por vida

Tratamiento sintomático:

- En enfermedad renal control de la proteinuria con IECA o ARA II o ambos.



¡¡Muchas gracias por su atención!!

¿Cuándo iniciar tratamiento?

1 Criterio mayor o 2 Criterios menores

Criterios mayores

- Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica y/o arritmias y/o cardiopatía isquémica
- Compromiso renal: microalbuminuria y/o proteinuria y/o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica >1,5 mg/dl)
- Compromiso neurológico: Accidente cerebrovascular y/o isquemias cerebrales objetivadas por RMN y/o dolor neuropático severo recurrente (escala analógica visual > 6 puntos)

Criterios Menores

- Hombres en edad adulta (> 16 años)
- Dolor neuropático leve o moderado
- Dolor neuropático severo con buena respuesta al tratamiento farmacológico.
- Trastornos de la termorregulación
- Hipoacusia y/o vértigo
- Angioqueratomas
- Trastornos gastrointestinales: diarrea y dolores abdominales típicos
- Fenómenos oclusivos retinianos
- Retraso en la velocidad crecimiento pondoestatural
- Doppler transcraneano anormal
- Test de cuantificación sensitivo (QST) anormal
- Electrocardiograma anormal

Terapia enzimática

Adalgilasa alfa:

- Disminuye los depósitos de en células endoteliales, pero no modifica el score histológico ni el contenido renal de Gb3
- Enlentece la tasa de disminución del FG
- 0,2 mg/Kg/15días.
- Mayor beneficio en dosis semanal (no aprobado)

Adalgilasa beta:

- Disminuye los depósitos en todas las células. Podocito 54 meses.
- Estabiliza la función renal en estadios 1-2.
- 1.0 mg/kg/15días.

Datos claves sobre el TSE

- No ha demostrado efectos sobre la proteinuria.
- La proteinuria mayor a 1 g/d es predictor negativo de la evolución.
- Limitaciones en los estudios: uso de IECA's-ARA2, sin grupos placebo, corto periodo de seguimiento, muestras pequeñas.