



# Nefropatía de células espumosas en mujer heterocigota portadora de la enfermedad de Fabry

F. J. Vera-Sempere\*, A. García\*, M. A. Sánchez\*\*, J.L. Moll\*\* y A. Pérez\*\*\*

Servicios de Anatomía Patológica\* y Nefrología del Hospital La Fe\*\* y del Hospital General\*\*\* de Valencia.

## RESUMEN

Se presenta una observación clinicopatológica referida a una paciente de 49 años portadora de una enfermedad de Anderson-Fabry en la que el estudio morfológico, óptico y ultraestructural, de una biopsia renal reveló una nefropatía de células espumosas con depósitos de lípidos afectando al epitelio visceral y parietal glomerular, así como al epitelio tubular distal, células endoteliales y elementos intersticiales medulares. Posteriormente y de forma retrospectiva se comprobaron asimismo depósitos tesarismóticos en una pieza de histerectomía realizada dos años antes. Nuestra observación documenta como las pacientes heterocigotas de esta afección pueden, no solo ser portadoras y transmisoras de la enfermedad sino también, presentar acusados depósitos afectando a diversos órganos. La biopsia renal posibilita el exacto reconocimiento de la enfermedad así como un adecuado consejo genético y un opcional tratamiento en estas portadoras con acusada afectación tesarismótica.

Palabras clave: **Enfermedad de Fabry. Mujer heterocigota. Histopatología. Ultraestructura.**

## FOAM CELLS NEPHROPATHY IN HETEROZYGOUS FEMALE CARRIER OF FABRY'S DISEASE

### SUMMARY

We describe the clinical and pathological characteristics of a 49 year-old heterozygous female carrier of Anderson-Fabry's disease. Light microscopy and ultrastructural study of a renal biopsy showed the presence of foam cell nephropathy and galactosylceramide deposits affecting podocytes, the parietal epithelium of Bowman's capsule and the distal tubular cells, endothelial cells and medullary interstitial elements. Retrospectively, the presence of storage disease was confir-

Recibido: 11-IX-2001.  
Aceptado: 17-XII-2001.

**Correspondencia:** Dr. Francisco J. Vera-Sempere  
Servicio de Anatomía Patológica  
Hospital Universitario La Fe  
Avda. Campanar, s/n  
46009 Valencia  
E-mail: vera\_fco@gva.es

*med in a hysterectomy specimen obtained two years previously. Our observation shows that heterozygotes for this disorder can not only carry and transmit the disease but may also develop pathological deposits in various organs. A renal biopsy from these carriers allows precise identification of the disease, facilitates adequate genetic counseling and gives the option of enzyme replacement therapy in patients who have pathological deposits.*

**Key words: Fabry's disease. Heterozygous female. Histopathology. Ultrastructure.**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) es una teosaurismosis por déficit de  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), que conlleva un almacenamiento de galactosilceramida (Gb3). Generalmente se considera una enfermedad infrecuente, si bien por prevalencia es la segunda enfermedad de depósito, después de la enfermedad de Gaucher, con aparición de 1 caso /117.000 nacidos vivos<sup>1</sup>, si bien su diagnóstico a menudo no es bien establecido<sup>2</sup>, sobre todo en mujeres heterocigóticas portadoras o en varones hemizigóticos con formas clínicas atípicas.

La EAF presenta una transmisión recesiva ligada al sexo<sup>3</sup>, estando secuenciado su gen en la banda Xq22.1 del brazo largo del cromosoma X<sup>4</sup>. Existe una alta penetrancia en varones hemizigóticos, aunque con amplias variaciones intra e interfamiliares en la expresión fenotípica del defecto enzimático. La alteración genética es variable (reagrupamiento genético, mutaciones puntuales exónicas, deleciones de pares de bases) de forma que prácticamente cada familia tiene su propia anomalía<sup>5</sup>, superando ya el centenar las alteraciones genéticas señaladas<sup>6</sup>.

En varones hemizigóticos se manifiesta generalmente como un defecto enzimático completo, con una severa y sistémica acumulación de Gb3 (forma clásica de EAF), cursando con progresiva insuficiencia renal, a la que se añaden alteraciones cutáneas (angioqueratomas, hipohidrosis), neurológicas, y cardíacas. Sin embargo algunos varones mantienen suficiente actividad enzimática para ser asintomáticos durante largo tiempo (formas atípicas de la EAF), siendo en ellos la manifestación más frecuente la aparición de una cardiomiopatía hipertrófica<sup>7</sup>. Las portadoras suelen ser asintomáticas, si bien hasta un 15% pueden presentar afectación en uno o más órganos<sup>8</sup> con una distinta expresividad fenotípica.

En el presente trabajo comunicamos la observación de una portadora de EAF, con manifestaciones clínicas iniciales de distrofia corneal y proteinuria, en la que tras realizar una biopsia renal, se observó una nefropatía de células espumosas; compro-

bándose también más tarde de forma retrospectiva el depósito de glucoesfingolípidos en una pieza de histerectomía previa y que pasó inicialmente desapercibido.

Nuestra observación documenta como las portadoras de EAF pueden, al igual que los varones hemizigóticos, presentar depósitos de Gb3 en diversos órganos reforzando el valor de la biopsia renal en estas pacientes heterocigóticas<sup>9,10</sup>. El reconocimiento de las portadoras es importante no sólo para cuantificar la enfermedad y establecer el adecuado consejo genético, sino también para reconocer una afectación visceral que requiera de una terapéutica con  $\alpha$ -Gal A<sup>11</sup> o en un futuro mediante transferencia genética del enzima<sup>12</sup>, excluyendo su posible participación como donante renal<sup>13</sup>.

## OBSERVACIÓN CLINICOPATOLÓGICA

Paciente de 49 años de edad, madre de dos hijos (varón de 22 años y hembra de 16), entre cuyos antecedentes personales refería rinitis y asma extrínseca, episodios de infección urinaria, y histerectomía con doble anexectomía, hacía dos años, por una lesión tumoral benigna ovárica. Su hijo había sido estudiado un año antes en el Servicio de Dermatología de otro centro, por angioqueratomas cutáneos asociados a crisis de dolor lacinante, detectándose un déficit enzimático del enzima  $\alpha$ -galactosidasa, siendo diagnosticado de EAF.

La paciente al ser estudiada en nuestro centro mostraba una proteinuria de > 2 g/día, con función renal normal. La ecografía renal mostró un quiste en polo inferior de 2 cm y la ecocardiografía reveló una hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo. El examen oftalmológico con lámpara de hendidura reveló una córnea verticilata. Se estudió la actividad enzimática de  $\alpha$ -galactosidasa (Corporación Sanitaria Clínic de Barcelona - Dra. Chaves) encontrando cifras de 162 nmoles/min/g de proteína (siendo esta actividad enzimática aproximadamente el 14% de la actividad encontrada en muestras controles: 1.114-1.268 nmoles/min/g). Finalmente se realizó una biop-

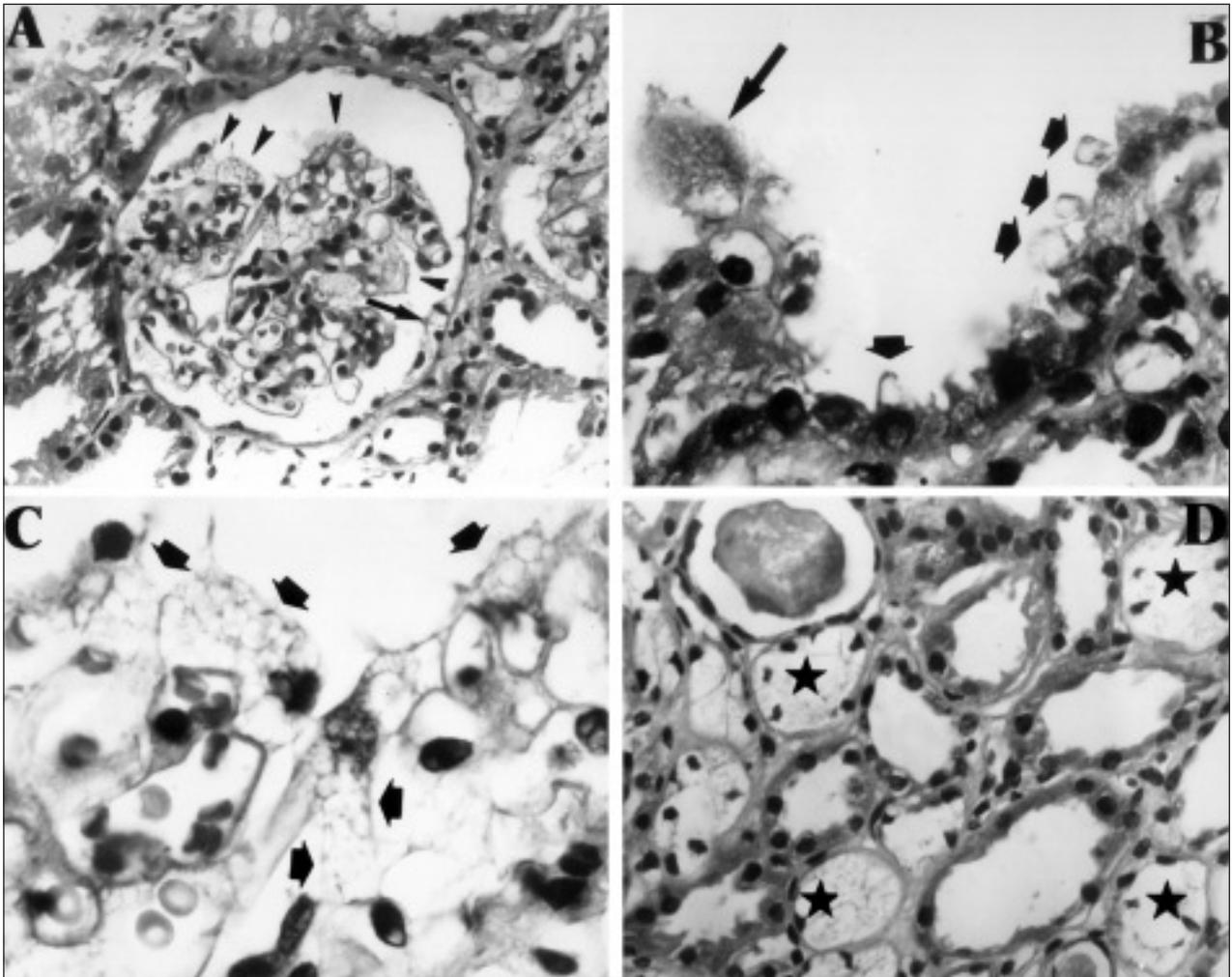


Fig. 1.—A: Glomérulo renal afecto de una transformación espumosa en el epitelio visceral (cabezas de flechas) y parietal de la cápsula de Bowman (flecha larga) (HE, 250x). B: Epitelio parietal de la cápsula con vacuolas citoplásmicas apicales (flechas cortas) y cambios citoplásmicos espumosos (flecha larga) (HE, 400x). C: Detalle de la transformación espumosa, con imágenes multivacuoladas (flechas cortas), afectando epitelio visceral podocitario del glomérulo (HE, 800x). D: Epitelio nefrocitario de carácter espumoso (artriscos) afectando a distintas unidades tubulares (HE, 250x).

sia renal, ecodirigida con aguja 17G, reevaluándose el material biópsico procedente de la histerectomía realizada hacia dos años.

El estudio morfológico de la biopsia renal mostró un cilindro dotado de 13 glomérulos, con esclerosis glomerular completa en uno y esclerosis segmentaria (40% de la superficie glomerular) y focal en otros 2 glomérulos. Los restantes 10 glomérulos mostraban un ligero incremento de matriz mesangial, siendo el dato lesional más relevante la presencia de una transformación espumosa del epitelio visceral glomerular (fig. 1a), con imágenes de células multivacuoladas (fig. 1c), con vacuolas redondeadas, con un aspecto espumoso de las células podocitarias. Las

células mesangiales no aparecían afectas, si bien de forma ocasional la transformación espumosa afectaba también al epitelio parietal de la cápsula de Bowman con células de citoplasma pálido (fig. 1a) o con vacuolas claras de localización apical (fig. 1b). El epitelio nefrocitario tubular distal (fig. 1d) y las células de la capa media arteriolar mostraron también imágenes de transformación espumosa. La observación en cortes semifinos demostró la presencia de depósitos densos en el epitelio tubular, en células endoteliales vasculares y en células intersticiales con depósitos de carácter laminado denso (fig 2b). El examen ultraestructural mostró imágenes en «zebra pattern» con aparición de cuerpos densos laminados

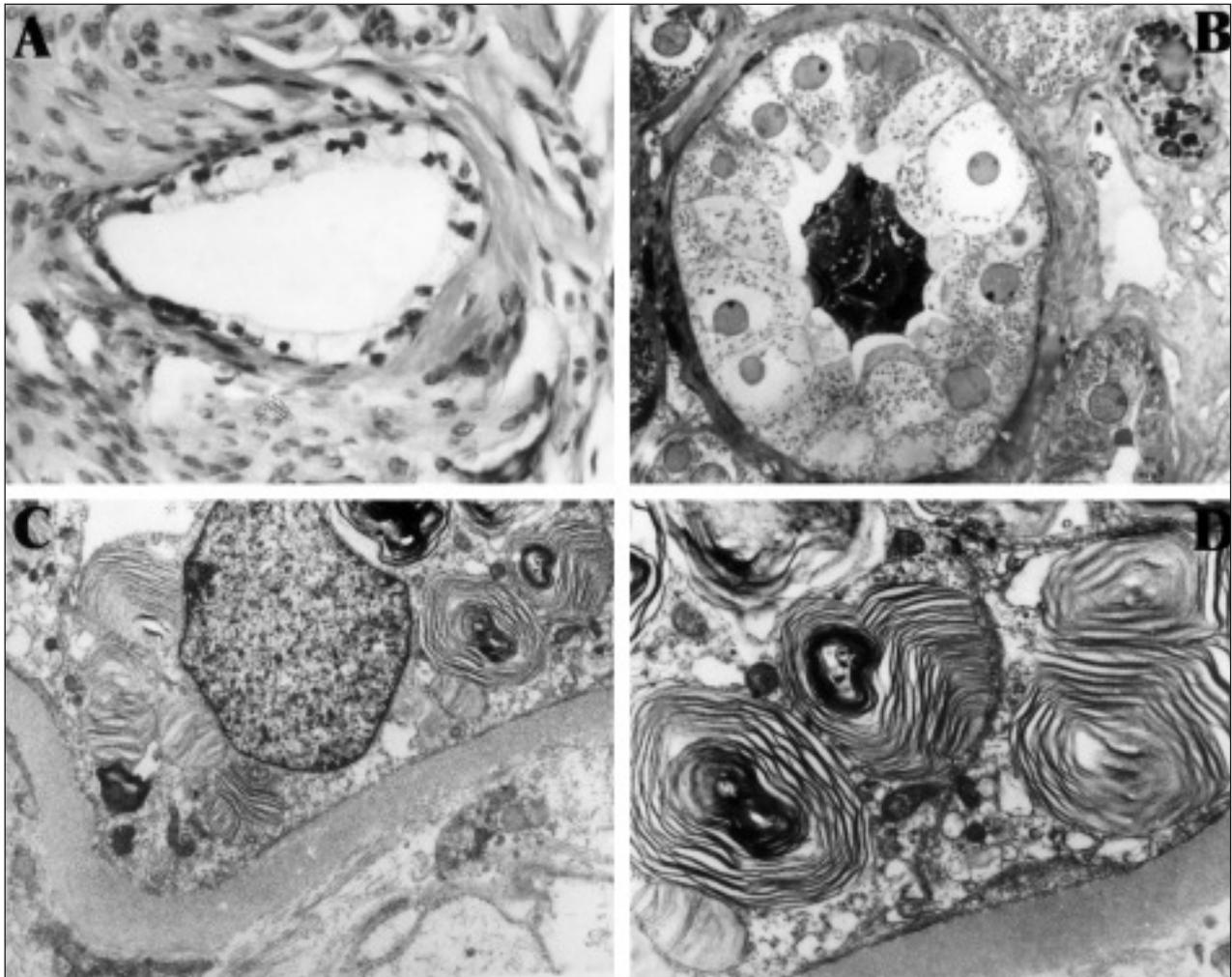


Fig.2.—A: Inclusión glandular a nivel de pared tubárica revestida por células espumosas (HE, 250x). B: Corte semifino mostrando pequeños depósitos densos intracitoplásmicos en el epitelio tubular y de carácter más tosco a nivel de elementos intersticiales (azul de toluidiana, 500x). C: Imagen ultraestructural de una célula tubular con múltiples inclusiones laminadas relleno del citoplasma nefrocitario (ME, 4200x). D: Detalle ultraestructural de las figuras mielínicas laminadas intracitoplásmicas (ME, 10.000x).

e imágenes pseudomiélicas, con alternancia de bandas de 40-50 Å, relleno de forma completa el citoplasma de los elementos nefrocitarios (figs. 2c y d). Tras revisar de forma retrospectiva la pieza de histerectomía, practicada hacía dos años, se comprobaron así mismo imágenes de transformación espumosa, que habían pasado inicialmente desapercibidas, sobre todo a nivel tubárico (fig. 2a).

## DISCUSIÓN

La EAF es una tesaurismosis lipídica de transmisión recesiva ligada al cromosoma X<sup>3,4</sup> afectando

a varones hemizigóticos, si bien puede manifestarse en las mujeres que son portadoras, estimándose que hasta un 15% de las pacientes heterocigóticas<sup>8</sup> pueden presentar depósitos en diversos órganos. Así Wallace<sup>14</sup> en 1958 describió por primera vez, en un estudio necrópsico, la afectación renal, en una paciente portadora con un hijo fallecido a consecuencia de la enfermedad. Con posterioridad este mismo autor<sup>15</sup> refirió distintos datos de afectación sistémica en enfermas heterocigotas, señalando al igual que detectamos retrospectivamente en nuestra observación, depósitos lipídicos en una biopsia uterina endometrial de una paciente portadora.

A pesar de todos estos datos el reconocimiento de las pacientes heterocigotas de EAF a menudo no tiene lugar, siendo incompleta la estimación del número de portadoras, sobre todo si no se tiene constancia de familiares varones afectados. La no identificación de estas portadoras puede explicarse por distintas razones; en primer lugar puede tratarse de pacientes con mutaciones de novo<sup>16</sup>, que se constituyen a partir de entonces, como portadoras y transmisoras de la enfermedad; en segundo lugar, y como causa más importante de infradiagnóstico, a menudo son asintomáticas y si presentan manifestaciones clínicas, estas son limitadas de forma que tan solo un tercio de las portadoras muestran lesiones cutáneas<sup>17</sup>. La afectación corneal es a menudo la única manifestación clínica<sup>10</sup>, si bien en ocasiones también se constata una proteinuria, que no permite en principio reconocer la enfermedad de no realizar una biopsia renal<sup>10,18,19</sup>. Esta variable e inconstante expresividad de la EAF en las portadoras heterocigóticas, es interpretable por distintos mecanismos genéticos que incluyen fundamentalmente la inactivación al azar de un cromosoma X, hecho este descrito por primera vez en dos gemelas univitelinas portadoras de una mutación de novo en el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa y con una expresión clínica discordante<sup>16</sup>.

En relación a las pacientes portadoras Farge y cols.<sup>10</sup> señalan una triple estrategia para reconocer la enfermedad de Fabry, basada bien en el examen clínico oftalmológico con lámpara de hendidura, en la determinación mediante cromatografía en el sedimento urinario de esfingolípidos o en la propia biopsia renal, presentando cada uno de estos procedimientos una distinta eficacia diagnóstica.

La afectación corneal (c. verticilata) suele estar presente en el 80% de las pacientes heterocigóticas, a menudo dándose como única manifestación<sup>10</sup>, lo que hace que se trate de una exploración muy útil en la identificación de estas portadoras. La detección de niveles altos de esfingolípidos en el sedimento urinario, a pesar de que permite reconocer el status presintomático en varones hemizigóticos incluso con actividades enzimáticas séricas normales<sup>20,21</sup>, es poco eficaz en el caso de las portadoras, habiéndose señalado casos con resultados negativos<sup>10</sup>.

La biopsia renal, con microscopía óptica, microscopía de disección<sup>20</sup>, ultraestructura<sup>10,19,22,23</sup> y/o inmunohistoquímica<sup>23</sup>, permite detectar morfológicamente el depósito lipídico en las portadoras de EAF con afectación renal, tal como ocurrió en nuestra observación, analizada con microscopía óptica y electrónica. Un exclusivo estudio óptico puede plantear el diagnóstico diferencial de la EAF con otros cuadros lesionales glomerulares con células espumosas, tales como la deficiencia en lecitín-colesterol acil-

trasferasa y el síndrome de Alagille, situaciones donde aparecen así mismo células espumosas pero afectando fundamentalmente a las células endoteliales y mesangiales<sup>24</sup>. En este sentido el estudio ultraestructural de la biopsia renal continua siendo la técnica más resolutive y eficaz a la hora de filiar la existencia una nefropatía de células espumosas, a pesar de haberse descrito inclusiones lipídicas similares en algunas infrecuentes circunstancias (tratamiento con cloroquina, antibióticos aminoglucósidos y en la denominada nefropatía asociada a silicosis)<sup>25</sup>.

El diagnóstico morfológico de la afectación renal, basada en microscopía óptica y ultraestructura, en una mujer portadora de EAF tiene repercusiones clínicas y terapéuticas importantes e inmediatas. El diagnóstico excluye a estas pacientes de una posible donación renal de sujeto vivo emparentado<sup>14</sup>, indicando en el caso de pacientes fértiles el adecuado consejo genético, así como una posible opción terapéutica<sup>11</sup>, en los casos con acusada afectación tesaurosomática. Aspectos estos, al menos el primero y el tercero, aplicables a la observación clínica que ahora comunicamos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF: Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281: 249-254, 1999.
2. Morgan SH, Crawford MA: Anderson-Fabry disease: a commonly missed diagnosis. *BMJ* 297: 872-873, 1988.
3. Opitz JM, Stiles FC, Wise D: The genetics of angiokeratomas corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage with Xg(a) locus. *Am J Hum Genet* 17: 325-342, 1965.
4. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ: Structural organization of the  $\alpha$ -galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 3903-3907, 1988.
5. Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ: Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase a gene causing Fabry disease. *Mol Med* 5: 806-811, 1999.
6. Knol IE, Aulsems MGEM, Lindhout D, Van Diggelen OP, Verwey H, Davies J, Ploos Van Amstel JK, Poll-The BT: Different phenotypic expression in relatives with Fabry disease caused by a W226X mutation. *Am J Med Gen* 82: 436-439, 1999.
7. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EGJ, Christomanou H, Kandolf R, Bishop DF, Desnick RJ: An atypical variant of Fabry's disease confined to the heart. *N Engl J Med* 324: 395-399, 1991.
8. Barbey F, Lidove O, Droz D, Grunfeld JP: Fabry disease: clinical aspects and therapeutic perspectives. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 763-771, 2000.
9. Farge D, Nadler S, Wolfe LS, Barre P, Jothy S: Diagnostic value of kidney biopsy in heterozygous Fabry's disease. *Arch Pathol Lab Med* 109: 85-88; 1985.
10. Fukushima M, Tsuchiyama Y, Nakato T, Yokoi T, Ikeda H, Yoshida S, Kusumoto T, Itoh K, Sakuraba H: A female heterozygous patient with Fabry's disease with renal accumulation of trihexosylceramide detected with a monoclonal antibody. *Am J Kidney Dis* 26: 952-955, 1995.

F. J. VERA-SEMPERE y cols.

11. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345: 9-16, 2001.
12. Ohsugi K, Kobayashi K, Itoh K, Sakuraba H, Sakuragawa N: Enzymatic corrections for cells derived from Fabry disease by a recombinant adenovirus vector. *J Hum Genet* 45: 1-5, 2000.
13. Wüthrich RP, Weinreich T, Binswanger U, Gloor HJ, Candinas D, Hailemariam S: Should living related kidney transplantation be considered for patients with renal failure due to Fabry's disease. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2934-2936, 1998.
14. Wallace HJ: Angiokeratoma corporis diffusum. *Br J Dermatol* 70: 354-360, 1958.
15. Wallace HJ. Anderson-Fabry disease. *Br J Dermatol* 88: 1-23, 1973.
16. Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, Wevers RA, Salvayre R, Levade T: Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *J Med Genet* 33: 682-688, 1996.
17. Yuen NW-F, Lam C-W, Chow T-C, Chiu M-C: A characteristic dissection microscopy appearance of a renal biopsy of a Fabry heterozygote. *Nephron* 77; 354-356, 1997.
18. Chen HC, Tsai JH, Lai YH, Guh JY: Renal changes in heterozygous Fabry's disease. A family study. *Am J Kidney Dis* 15; 180-185, 1990.
19. Gubler MC, Lenoir G, Grunfeld JP, Ulmann A, Droz D, Habib R: Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 13: 223-235, 1978.
20. Desnick RJ, Dawson G, Desnick SJ, Sweeley CC, Krivit W: Diagnosis of glycosphingolipidosis by urinary sediment analysis. *N Engl J Med* 284; 739-744, 1971.
21. Philippart M, Sarlieve L, Manacorda A: Urinary glycolipids in Fabry's disease: their examination in the detection of atypical variants and the presymptomatic state. *Pediatrics* 43: 201-206, 1969.
22. Yuen NWF, Lam CW, Chow TC, Chiu MC: A characteristic dissection microscopy appearance of a renal biopsy of a Fabry heterozygote. *Nephron* 77: 354-356; 1997.
23. Fukushima M, Tsuchiyama Y, Nakato T, Yokoi T, Ikeda H, Yoshida S, Kusumoto T, Itoh K, Sakuraba H: A female heterozygous patient with Fabry's disease with renal accumulation of trihexosylceramide detected with a monoclonal antibody. *Am J Kidney Dis* 26: 952-955, 1995.
24. Striker G, Striker LJ, D' Agati V: Glomerular diseases associated with specific metabolic diseases. Chapter 8 in *The renal biopsy, Major Problems in Pathology*, 3<sup>rd</sup> ed., WB Saunders Co., Philadelphia. p. 189-210, 1997.
25. Cohen AH, Adler SG: Fabry disease. In *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*, Thiser CG, Brenner BM (editors), Vol II, 2<sup>nd</sup> ed., JB Lippincott Co. Philadelphia. p. 1273-1280, 1994.