

MUTACIÓN DE NOVO EN PACIENTE ADULTO JOVEN CON COMPROMISO NEUROLÓGICO, CARDIOLÓGICO Y RENAL

DE NOVO MUTATION IN YOUNG ADULT PATIENT WITH NEUROLOGICAL, CARDIAC AND RENAL INVOLVEMENT

Jaurretche S^{1,2}

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Vol 4 | Núm 8 | May 2016

Páginas.

Recibido: 29/01/2016

Aceptado: 04/04/2016

¹ Enfermedades Lisosomales. Los Manantiales. Centro de Neurociencias. Grupo Gamma Rosario. Córdoba 2589. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina. TE: 54-341-4242214.

² Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR). Entre Ríos 2883. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina. TE: 54-341-4820363

El autor expresa no poseer conflicto de intereses.

RESUMEN

Varón de 32 años derivado por proteinuria e HTA. Antecedentes: ACV isquémico, acroparestesias, intolerancia al calor y ejercicio. Madre: cardiopatía isquémica, HTA y microalbuminuria. Examen físico: angiokeratomas. Laboratorio: Creatinina: 2,1 mg/dl y proteinuria 4,9 g/24 Hs. Ecocardiograma compatible con cardiopatía hipertensiva. RMN de SNC: lesión isquémica secuelear. Biopsia Renal: compatible con Enfermedad de Fabry. Se confirmó dicho diagnóstico mediante dosaje enzimático y estudio genético. Estudio genético materno normal. La Enfermedad de Fabry es una enfermedad ligada al cromosoma X resultante de la deficiente actividad α -galactosidasa-A, esto genera acumulación progresiva de glicoesfingolípidos en los lisosomas de numerosas estirpes celulares. Existen más de 1.000 mutaciones del gen GLA. Se describe el caso de una mutación de novo con la particularidad de tener su madre fenotipo compatible con Enfermedad de Fabry, patología ligada al cromosoma X, sin encontrarse mutación en la misma.

PALABRAS CLAVE Enfermedad de Fabry – gen GLA – mutación de novo – proteinuria – Enfermedad Renal Crónica.

ABSTRACT

32 year old male patient referred by proteinuria and hypertension. Background: ischemic stroke, acroparesthesias, intolerance to heat and exercise. Mother: ischemic heart disease, hypertension and microalbuminuria. Physical exam: angiokeratomas. Laboratory: creatinine 2.1 mg/dl and proteinuria 4.9 g/24 Hs. Echocardiogram consistent with hypertensive heart disease. NMR of CNS: ischemic injury. Renal biopsy: consistent with Fabry disease. Enzyme dosage and genetic study was confirmed that diagnosis. Normal maternal genetic study. Fabry disease is an X-linked disease resulting from the deficient α -galactosidase-A activity, this generates progressive accumulation of glycosphingolipids in the lysosomes of many cell lines. There are more than 1000 GLA gene mutations. A case with de novo mutation is described, with the distinction of having his mother phenotype consistent with Fabry disease, X-linked disease, no mutation found therein.

KEY WORDS: Fabry disease – GLA gen – de novo mutation – proteinuria – Chronic Kidney Disease.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Instituto Universitario de Rosario (IUNIR). 2000, Entre Ríos 2883. Rosario. Santa Fe. Argentina. sebastianjaurretche@hotmail.com

Presentación del caso

Paciente masculino de 32 años de edad derivado del Servicio de Clínica Médica a Nefrología para estudio por proteinuria de rango nefrótico e HTA. Antecedentes personales: ACV isquémico a los 30 años de edad, acroparestesias, intolerancia al calor y al ejercicio desde la infancia que le impidieron la actividad física normal. Antecedentes familia-

res: cardiopatía isquémica, HTA desde edades tempranas (sin poder precisar edad de comienzo) y microalbuminuria recientemente diagnosticada de su madre, de 56 años de edad. Al examen físico del paciente los hallazgos significativos fueron: TA: 140/90mmHg, angiokeratomas en piel de región periumbilical. Se solicitaron exámenes complementarios:

- ☒ Laboratorio: estudio inmunológico y hematológico para trombofilia normal. Creatinina sérica: 2,1 mg/dl y proteinuria 4,9 g/24 Hs. como hallazgos patológicos.
- ☒ Radiografía de tórax normal.
- ☒ Ecografía renovesical: ambos riñones de características normales. Leve dilatación bilateral de la vía excretora.
- ☒ Ecocardiograma bidimensional: Compatible con cardiopatía hipertensiva (septum de 12 mm de espesor) con signos de remodelación excéntrica.
- ☒ Fondo de ojo: Arterias retinianas adelgazadas y tortuosas para la edad.
- ☒ Ecografía doppler de vasos del cuello normal.
- ☒ Angio resonancia nuclear magnética (RMN) de SNC: lesión isquémica secuelear en brazo posterior de cápsula interna izquierda, sin lesiones en los vasos visualizados.

Se solicita Punción Biopsia Renal por sospecha de glomerulopatía. Se realizó microscopía óptica (MO) (Imagen 1) e inmunofluorescencia, en la cual se observaron escasos depósitos inespecíficos en áreas de esclerosis glomerular. No se realizó microscopía electrónica (ME) por no encontrarse disponible.

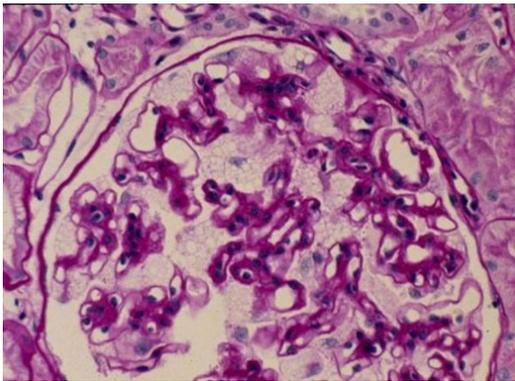


Figura 1: (gentileza Dra. Fernanda Toniolo, Buenos Aires, Argentina). Tinción Hematoxilina/Eosina: glomeruloesclerosis con distribución focal y segmentaria y presencia de podocitos hipertrofiados, con citoplasma distendido por vacuolas que otorgan un aspecto espumoso. (Comentarios: no existen hallazgos patognomónicos de EF en la anatomía patológica del tejido renal tanto en MO como en la ME. Las tinciones habituales no permiten la coloración de depósitos de Gb3 y en su lugar se observan vacuolas citoplasmáticas en la MO).

Por la presencia de células de células vacuoladas en MO y el cuadro clínico del paciente se sospechó EF como probable diagnóstico. Se confirmó el diagnóstico de EF mediante dosaje de actividad enzimática α -galactosidasa-A (α -gal-A) en papel de filtro (0,2 umol/h) y posteriormente se realizó estudio genético resultando positivo para la mutación C382Y en el exón 7 del gen GLA. Ambos estudios se realizaron en laboratorio de referencia (Laboratorio de Biología y Patología Molecular, Buenos Aires).

Por presentar antecedente familiar materno con cuadro clínico compatible al fenotipo de EF (Figura 2) en una patología de herencia ligada al cromosoma X, se realizó estudio genético a la madre del paciente no detectándose mediante secuenciación directa la mutación encontrada en el caso índice familiar. Ante la persistencia de la sospecha de EF en la madre del paciente se solicitó dosaje de Globotriaocilinosina (LysoGb3) en

sangre y orina (derivado por laboratorio de referencia a Centre HospitalierUniversitaire de Sherbrooke) el cual fue normal. Se interpretó entonces que una mutación de novo del gen GLA es causante del fenotipo clásico de la EF en el paciente en cuestión.



Discusión clínica

La Enfermedad de Fabry (EF) (OMIM 301500) es una enfermedad de herencia ligada al cromosoma X resultante de la deficiencia o ausencia de actividad enzimática α -galactosidasa A (α -gal-A) (EC 3.2.1.22), este déficit genera acumulación progresiva de glicosfingolípidos, principalmente Globotriaosilceramida (Gb3) en los lisosomas y otros compartimientos de numerosas estirpes celulares (1-4). Actualmente se describe una incidencia aproximada de 1/40.000 (3) aunque algunos autores han reportado valores superiores (5). La información para la síntesis proteica de la enzima α -gal-A se encuentra codificada en un único gen, el gen GLA localizado en el brazo largo del cromosoma X en posición Xq22 (4), cuya región codificante consiste en 1290 pares de bases divididas en siete exones. Existen reportadas a la fecha más de 1.000 mutaciones del gen GLA, en su mayoría privadas, capaces de producir EF, siendo las más comunes los cambios simples de aminoácidos, los cuales conducen a degradación temprana de la α -gal-A en el retículo endoplásmico, impidiendo el tránsito intracelular normal a su organela de destino, el lisosoma (6). En varones (hemicigotas) el denominado "fenotipo clásico" es más frecuente, por lo común, con valores de actividad enzimática cercanos a cero. En el mismo, los primeros síntomas comienzan durante la niñez, con acroparestesias, crisis de dolor neuropático en los cuatro miembros e hipohidrosis, asociada a angiokeratomas. Durante la adolescencia se agregan córnea verticilada, manifestaciones disautonómicas, fatiga y disminución de la capacidad auditiva. En la edad adulta, se desarrollan insuficiencia renal y cardíaca, como así también accidentes cerebrovasculares, con morbilidad aumentada y disminución de la expectativa de vida comparada con la población general (1-4); curso clínico que se corresponde con el de nuestro paciente. En las mujeres (heterocigotas), en cambio, la hipótesis de Lyon y otros mecanismos en estudio explicarían la aparición de fenotipos con diversa severidad en los síntomas, en algunos casos

prácticamente asintomáticas y en otras, con curso clínico similar a los varones. El cuadro clínico de la madre de nuestro paciente podría corresponderse con el fenotipo de la EF por sus características, más aun siendo la madre de un caso índice varón confirmado con una patología ligada al cromosoma X, pero el estudio genético no detectó la mutación del caso índice ni ninguna otra en el análisis del ADN de los siete exones del gen GLA. El dosaje de LysoGb3 en sangre y orina, metabolito de los Gb3, ha sido reportado en numerosos trabajos de investigación como biomarcadores de diagnóstico y seguimiento en la EF (7-9) sin existir datos consistentes al respecto, pero que, al encontrarse aumentados con mayor frecuencia en mujeres con EF fueron de utilidad para despejar dudas respecto a considerar una mutación de novo la hallada en el caso índice. La mutación C382Y (c.1145G>A) en el exón 7 implica la sustitución de un residuo de cisteína, con alteración de la formación de puentes disulfuro en la estructura polipeptídica de la α -gal-A, dando como resultado un déficit de actividad enzimática severo. Se encuentra reportada por primera vez, por un grupo español en el año 2003 (10) también como mutación de novo, causando el fenotipo clásico en su paciente descripto.

Conclusión

Las mutaciones de novo del gen GLA tienen una prevalencia del 10 % o menor(11). En nuestra familia en estudio, se realizaron esfuerzos para confirmar la presencia de EF en la madre del caso índice, debido al fenotipo compatible, en una patología de herencia ligada al cromosoma X, sin que a la fecha, los signos y síntomas de la paciente se puedan explicar por el diagnóstico de EF lo cual sería lógicamente más razonable.

Conflictos de intereses: JS ha recibido apoyo científico de laboratorios Shire Human Genetic Therapies S.A y Genzyme de Argentina S.A.

Aclaración para profesionales: los estudios para el diagnóstico de Enfermedad de Fabry “dosaje de actividad enzimática alfa-gal-A” en papel de filtro o leucocitos de sangre periférica y el estudio “estudio mutacional del gen GLA” los realizaba en el momento del estudio del case report el Laboratorio de Patología y Biología Molecular de Bs. As, La Universidad Nacional de La Plata y el Laboratorio Chamoles. A la fecha solo los dos últimos realizan esas determinaciones en nuestro país, la UNLP realiza ambas y Chamoles deriva el mutacio-

nal al Laboratorio de Genética de Baylor College of Medicine a través de un traslado internacional de muestras biológicas. Para todo esto es necesario que asociaciones o fundaciones de pacientes con Enfermedades Poco Frecuentes colaboren con el apoyo a la logística del traslado de muestras y el costo de las determinaciones.

El dosaje en papel de filtro consiste en colocar gotas de sangre fresca en papel de *screening* neonatal y el dosaje de actividad enzimática en leucocitos junto al estudio mutacional se realizan en sangre en tubo de hemograma temperatura ambiente.

El “dosaje de Lyso Gb3 en sangre y/u orina” (así se solicita) no se realiza actualmente en nuestro país, años atrás se derivaban a otros países (como el caso del manuscrito) pero actualmente no se está consiguiendo logística para trasladar muestras a - 80 °C fuera del país y quien pueda dar tal soporte.

Es una prueba de difícil acceso para el médico asistencial.

Bibliografía

- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidaseA deficiency: Fabry disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic bases of inherited disease. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
- MacDermot K D, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J MedGenet 2001; 38: 750-60.
- Politei JM. Actualización en el tratamiento de la enfermedad de Fabry: conceptos fisiopatológicos. Rev Neurol 2010; 51: 561-70.
- Germain DP. Fabry Disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:30 <http://www.ajrd.com/content/5/1/30>.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, et al. (2006) High incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. Am J Hum Genet 79:31-40.
- Lukas J, Giese A-K, Markoff A, Grittner U, Kolodny E, et al. (2013) Functional Characterisation of Alpha-Galactosidase A Mutations as a Basis for a New Classification System in Fabry Disease. PLoS Genet 9(8): e1003632. doi:10.1371/journal.pgen.1003632
- Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, et al. (2008) Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A 105:2812-7
- Sanchez-Nin L, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, et al. (2011) Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. Nephrol Dial Transplant 26:1797-802.
- Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. (2010) Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. Biochem Biophys Acta 1802:741-8.
- Rodríguez-Marí A, Coll MJ, and Chabás A. Molecular Analysis in Fabry Disease in Spain: Fifteen Novel GLA Mutations and Identification of a Homozygous Female. © 2003 WILEY-LISS, INC. DOI: 10.1002/humu.9172.
- Kobayashi M, et al. Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism Reports 1 (2014) 283-287.