

# Efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina en la proteinuria asociada a la enfermedad de Fabry

B. Pagán Muñoz<sup>a</sup>, M. López-Rodríguez<sup>a</sup>, J. F. Gómez Cerezo<sup>a</sup>, C. Poyatos Toribio<sup>b</sup> y F. J. Barbado Hernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>b</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

**Objetivo.** Describir la prevalencia de afectación renal y evaluar el papel del bloqueo del sistema renina-angiotensina en el tratamiento de la nefropatía en la enfermedad de Fabry (EF).

**Material y métodos.** Se estudió una familia de ocho miembros afectados por la EF, diagnosticada mediante estudio bioquímico de la enzima deficitaria y la demostración de la mutación. Durante los 3 años de seguimiento se realizaron determinaciones seriadas cada seis meses, de creatinina, urea, aclaramiento de creatinina, sedimento urinario, microalbuminuria y proteinuria en orina, así como control de la tensión arterial y de la glucemia. En el momento de la detección de microalbuminuria, se inició tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II). Al final del seguimiento se realizó ecografía renal simple y doppler.

**Resultados.** Seis de los ocho pacientes estudiados presentaron microalbuminuria en algún momento de la evolución, de los cuales sólo uno no desarrolló proteinuria franca. El tratamiento IECA produjo una disminución de la cuantía de la proteinuria en todos los pacientes, llegando ésta a desaparecer en cuatro casos, en uno persistió proteinuria franca y en el restante microalbuminuria. La afectación renal apareció de forma independiente al tratamiento enzimático sustitutivo. La ecografía renal no reveló alteraciones significativas en los pacientes sin alteración urinaria en el momento de la realización, y tan sólo en un caso detectó un leve aumento de los índices de resistencia, en el caso de la paciente que presentaba proteinuria persistente.

**Conclusiones.** La afectación renal manifestada como microalbuminuria/proteinuria se da en la mayoría de los pacientes con EF (en 6/8 en nuestra serie). En este contexto, los IECA constituyen un buen tratamiento y conducen con frecuencia a la desaparición de la proteinuria (4/6). Dado lo pequeño de la serie, estos datos están por confirmar con series mayores de casos. La ecografía renal doppler no detecta lesión renal precoz en los pacientes con EF, pero dado lo inocuo de la técnica debería recomendarse su realización de rutina. Hasta el momento ésta es la primera serie que analiza el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina que ha sido publicada.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Fabry, proteinuria, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, doppler.

Pagán Muñoz B, López-Rodríguez M, Gómez Cerezo JF, Poyatos Toribio C, Barbado Hernández FJ. Efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina en la proteinuria asociada a la enfermedad de Fabry. *Rev Clin Esp.* 2007;207(3):125-8.

Effect of renin-angiotensin system in Fabry disease associated proteinuria

**Aim.** To describe the prevalence of renal involvement in Fabry disease patients and determine the role of ACE inhibitors in its treatment.

**Material and methods.** We studied a family of eight members, diagnosed of Fabry disease after demonstrating alpha-galactosidase deficiency and genetic mutation. Serial biochemical analyses were performed every six months during the three years of follow-up: creatinine, urea, creatinine clearance, proteinuria, microalbuminuria, urinary sediment, blood pressure and glycemia. If urinary alterations were detected, ACE inhibitors were started. At the end of the study, a simple and Doppler ultrasonography was performed.

**Results.** Six of eight patients presented microalbuminuria during the follow-up. Only one of these patients did not develop proteinuria. ACE inhibitors therapy decreased proteinuria in all six patients, however, this decrease was not complete in two of them: in one proteinuria was detected and in the other microalbuminuria persisted. Kidney involvement was not dependent on enzymatic substitution therapy. Renal ultrasonography was normal in patients without biochemical sign of renal affection. In one patient with proteinuria at the moment of the ultrasonography, slightly increased resistance indexes were detected.

**Conclusions.** Renal involvement is very frequent in patients with Fabry disease (in six of eight in our series). ACE inhibitors are effective in controlling proteinuria in patients with microalbuminuria y proteinuria. These data must be confirmed in larger series. Doppler ultrasonography fails in early renal involvement detection, but as it constitutes an easy and not dangerous technique, it should be done routinely in Fabry patients in order to evaluate its role in the follow-up of these patients.

**KEY WORDS:** Fabry disease, proteinuria, ACE inhibitors, doppler ultrasonography.

Correspondencia: B. Pagán Muñoz.

Servicio Medicina Interna.

Hospital Universitario La Paz.

P.<sup>o</sup> de la Castellana 261.

28046 Madrid.

Correo electrónico: pazhuidean@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 31 de agosto de 2006.

## Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno hereditario metabólico, raro y grave, causado por la disminución de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A y que

TABLA 1  
Características basales de los pacientes

Caso	Sexo	Edad	Inicio TES
1	Mujer	52 años	No precisa
2	Mujer	55 años	Marzo 2003
3	Mujer	27 años	No precisa
4	Mujer	21 años	Marzo 2001
5	Varón	31 años	Marzo 2001
6	Mujer	24 años	No precisa
7	Mujer	48 años	Marzo 2003
8	Varón	27 años	Marzo 2001

TES: tratamiento enzimático sustitutivo.

se transmite ligado al cromosoma X, que condiciona el cúmulo de globotriaosilceramida (Gb3) de forma sistémica, con predominio en el endotelio vascular de diferentes órganos (riñón, corazón, sistema nervioso central y periférico)<sup>1</sup>. Este depósito es el responsable de las principales manifestaciones que caracterizan la enfermedad: acroparestias, angioqueratomas, accidentes cerebrovasculares y, sobre todo, es responsable de la afectación renal, principal causa de morbilidad en estos pacientes<sup>2</sup>. El diagnóstico de afectación renal en la EF se hace bien mediante la visualización de los cuerpos mieloides en la biopsia renal, que traducen el depósito de Gb3, o bien mediante la demostración de la EF por estudio genético y la presencia de microalbuminuria y/o proteinuria en estos pacientes<sup>2</sup>.

Los objetivos de este estudio son, en primer lugar, determinar la frecuencia de la afectación renal en los pacientes estudiados, pertenecientes a una misma familia, manifestada como proteinuria, así como la implicación del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y tratamiento enzimático sustitutivo en la evolución de la nefropatía. En segundo lugar, y basándonos en el hecho de la similitud histológica de las lesiones renales en la EF y en los pacientes con nefropatía diabética<sup>3</sup>, así como en la utilidad de la ecografía doppler renal para detectar el daño de órgano diana en estos enfermos<sup>3,4</sup>, estudiar el valor de la ecografía renal como marcador precoz de daño renal en los pacientes con EF, manifestado como aumento de los índices de resistencia de las arterias lobar renales.

## Material y métodos

Se estudió una familia con EF compuesta por 6 mujeres y 2 varones, en seguimiento en el Servicio de Medicina Interna de un Hospital Universitario de la Comunidad de Madrid desde enero de 2001 a diciembre de 2005. El diagnóstico de EF se realizó con la demostración de déficit de actividad enzimática de  $\alpha$ -galactosidasa A en leucocitos de sangre periférica y de la mutación genética en el exón 5 del gen  $\alpha$ -GAL (Y216fsX15/c646\_647insT). Las características de cada paciente, así como el tiempo en tratamiento enzimático sustitutivo (TES) se detallan en la tabla 1. La indicación de iniciar TES, tras su aprobación en 2001, como uso compasivo se hizo de acuerdo a la guía de consenso del grupo para el estudio y tratamiento de la EF (GETEF)<sup>4</sup>.

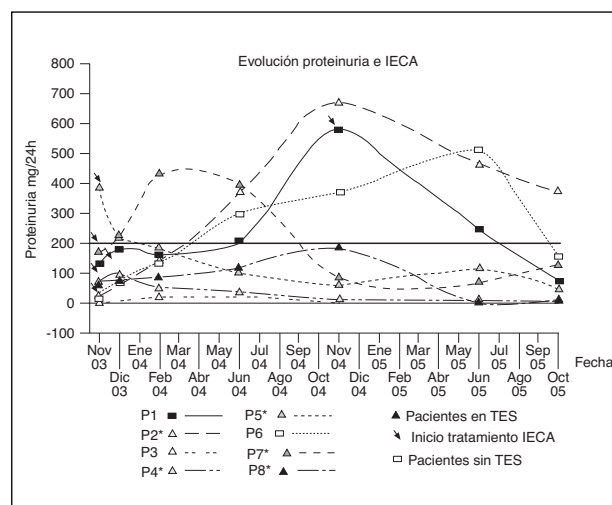


Fig. 1. Resultados: de los ocho pacientes incluidos, seis que presentaron microalbuminuria, y posteriormente (excepto el paciente 8) desarrollaron proteinuria franca. Tras la introducción del tratamiento con IECA, en un tiempo variable, excepto el paciente 2, todos mostraron una reducción e incluso desaparición de la proteinuria, aunque en el caso del paciente 5 persistió microalbuminuria (tabla 2). TES: tratamiento enzimático sustitutivo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

El estudio de función renal se protocolizó a partir de 2003 mediante estudio analítico tanto hematológico como de orina. Los parámetros estudiados fueron hemograma, glucosa, hemoglobina A1, creatinina (mg/dl), aclaramiento de creatinina (Clcr), urea (mg/dl), microalbuminuria de cribado, si ésta era positiva ( $> 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ), proteinuria de 24 horas durante el seguimiento (normal  $< 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ) y sedimento urinario. Estas determinaciones se repitieron periódicamente cada seis meses. En el momento de detectarse microalbuminuria se inició tratamiento con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), según la tolerancia de cada paciente. Además se les realizó toma de la tensión arterial (TA) en tres ocasiones para descartar la presencia de hipertensión. Se definió como respuesta al tratamiento IECA la normalización de la microalbuminuria/proteinuria en los pacientes que la presentaron.

Al final del seguimiento se les realizó a todos los pacientes una ecografía renal simple, para determinar la morfología y diferenciación córtico-medular de ambos riñones, y posteriormente estudio con doppler para medir el índice de resistencia de las arterias interlobares renales (velocidad sistólica máxima - velocidad diastólica final/velocidad sistólica máxima) con una sonda multifrecuencia Toshiba de 3,75 Mhz.

## Resultados

De los pacientes incluidos en el estudio sólo 2 de 8 no presentaron microalbuminuria durante el seguimiento (casos 3 y 4). De ellos, el paciente 3 no precisó tratamiento enzimático sustitutivo durante su seguimiento; el caso 4 sí recibió este tipo de tratamiento desde marzo de 2001 (tabla 1).

El resto de los componentes de la familia (6/8) presentaron microalbuminuria durante el seguimiento (tabla 2), y en todos los casos, excepto el paciente 8, ésta progresó a proteinuria franca (fig. 1). Dentro de los

TABLA 2  
**Cribado: presencia de microalbuminuria al inicio y final del seguimiento**

Caso	TES	Microalbuminuria 2003	Microalbuminuria 2005	IECA/ARA II	Ecografía renal
1	No	70 mcg/min	40 mcg/min	Enalapril	Normal
2	24 meses	26 mcg/min	33,75 mcg/min	Enalapril	IR derecho: 0,71, IR izquierdo: 0,73
3	No	18,67 mcg/min	19,83 mcg/min	No	Normal
4	48 meses	4 mcg/min	4,83 mcg/min	No	Normal
5	48 meses	27,08 mcg/min	34,67 mcg/min	Enalapril	Quistes parapiélicos bilaterales
6	No	27,05 mcg/min	20 mcg/min	Enalapril	Normal
7	24 meses	122,5 mcg/min	44,08 mcg/min	Enalapril/Losartán	Normal
8	48 meses	63,02 mcg/min	6,05 mcg/min	Losartán	Normal

Microalbuminuria: > 20 mcg/min. TES: tratamiento enzimático sustitutivo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas receptores de la angiotensina II; IR: índice de resistencia arterias interlobares (normal < 0,7).

casos con afectación renal cuatro (pacientes 2, 5, 7 y 8) recibieron tratamiento sustitutivo con algasidasa alfa antes de la detección de la afectación renal, y dos no estuvieron en tratamiento (1 y 6). En todos los casos en los que se detectó la presencia de microalbuminuria en orina se inició tratamiento con IECA/ARA II, en función de la tolerancia al tratamiento.

De los seis pacientes con afectación renal que iniciaron tratamiento con IECA, los pacientes 1, 6 y 7 experimentaron una reducción de la proteinuria, y de la microalbuminuria en el paciente 8, con el tratamiento IECA, llegando en algunos casos incluso a desaparecer. En el caso 2 hubo disminución de la proteinuria, pero sin llegar a desaparecer, mientras que en el caso 5 desapareció la proteinuria franca pero persistió microalbuminuria a pesar del tratamiento IECA (tabla 2). En cuanto a los resultados ecográficos, en ningún caso se observó alteración de la morfología, contorno y ecogenicidad renal. En el caso 2 el doppler detectó un ligero aumento en los índices de resistencia (0,71 en el riñón derecho y 0,73 en el riñón izquierdo). En el caso 5 se demostró la presencia de quistes parapiélicos bilaterales, sin afectación de los índices de resistencia.

En ningún caso se objetivaron alteraciones en el sedimento urinario excepto microalbuminuria y proteinuria. Se descartaron diabetes mellitus e hipertensión arterial como causa de la afectación renal. El aclaramiento de creatinina fue normal en todos los pacientes.

El estudio bioquímico hematológico fue normal en todos los pacientes.

## Discusión

Los estudios realizados en pacientes con EF demuestran que la afectación renal es la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes, siendo la complicación más precoz<sup>5</sup>. La afectación renal secundaria al depósito de Gb3 en las células tubulares y glomerulares se manifiesta inicialmente por microalbuminuria y proteinuria, que aparece en la tercera década, y progresa a lo largo de la cuarta década a insuficiencia renal franca, requiriendo con frecuencia diálisis<sup>6</sup>. En la actualidad es

aceptado que la microalbuminuria y proteinuria son los principales marcadores de daño renal incipiente en estos pacientes<sup>2,7</sup>. Por tanto, una vez descartadas la diabetes mellitus y la hipertensión arterial como causantes de la misma en los casos que describimos, el depósito de Gb3 aparece como la causa más probable de microalbuminuria. Con la aparición de la terapia enzimática sustitutiva, la supervivencia de los pacientes con EF ha mejorado de manera considerable y ha disminuido el número de complicaciones<sup>8,9</sup>. En cuanto a la afectación renal su aparición se ha retrasado hasta la cuarta o quinta décadas de la vida. Los ensayos realizados con tratamiento enzimático sustitutivo han demostrado una mejoría histológica de los depósitos endoteliales de Gb3 en las células renales, y ocasionalmente estabilización de la función renal, aunque esta mejoría no se refleja en los parámetros bioquímicos urinarios<sup>3,4,10</sup>. Hasta el momento se han realizado pocos estudios para determinar la frecuencia de la afectación renal, su relación con TES y con el tratamiento con IECA/ARA II. El estudio de Neumann et al<sup>11</sup> describe la presencia de microalbuminuria en los pacientes pertenecientes a 4 familias distintas con EF, con una media de edad de 33 años, que era de hasta el 89%. De los 33 pacientes estudiados, 24 recibían TES. Estos datos coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, en los que 6 pacientes de los 8 incluidos presentaron microalbuminuria durante el seguimiento. De los pacientes a los que se les detectó microalbuminuria en el cribaje, todos excepto el paciente 8 presentaron proteinuria al hacer la determinación en orina de 24 horas. La afectación renal apareció tanto en pacientes en tratamiento sustitutivo como en aquellos que no lo recibían, sin relación con el tiempo en tratamiento.

De los 6 pacientes con afectación renal por la EF, 4 recibían TES antes de la aparición de microalbuminuria, mientras que de los 2/8 pacientes que no desarrollaron lesión renal, sólo uno estaba en tratamiento enzimático. Estos datos confirman los aportados por Neumann<sup>11</sup> y Breunig<sup>10</sup>, en los que la afectación renal manifestada como microalbuminuria en los pacientes Fabry parece ser independiente, tanto en la cuantía como en el momento de la aparición, del tratamiento enzimático de sustitución. El estudio de Torrá<sup>6</sup> de-

muestra que la proteinuria aparece cuando hay depósitos de Gb3 en el endotelio renal, si bien el grado de afectación renal no se relaciona con la cuantía de la proteinuria, por lo que en nuestro caso, aunque es evidente que hay lesión a este nivel, como demuestra la presencia de proteínas en el sedimento urinario, sin estudios histológicos no podemos determinar el grado de afectación renal. La proteinuria es indicación de iniciar TES y la disminución de su cuantía es criterio de respuesta al tratamiento<sup>3</sup>, la introducción de tratamiento con IECA enmascara los posibles efectos de la TES sobre la función renal, ya que en algunos casos el inicio de la microalbuminuria, y por tanto de IECA, se hizo seis meses después del inicio de TES, tiempo insuficiente para determinar el efecto del mismo en la función renal.

En cuanto a la eficacia de los IECA o ARA II en la disminución de la microalbuminuria en los pacientes con EF hay pocos estudios descritos. La eficacia de este tratamiento está firmemente establecida en el caso de proteinuria asociada a otras entidades como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, pero debido a la escasa frecuencia de la EF en la población en general, hasta el momento sólo hay una comunicación en relación a la respuesta de la afectación renal en la EF al tratamiento con IECA. La casuística descrita se reduce a dos hermanos afectados por la EF con proteinuria moderada, que experimentaron mejoría tras la introducción de IECA<sup>12</sup>. Ambos recibían TES. En nuestro estudio, en todos los pacientes se apreció una disminución de la cuantía de la proteinuria/microalbuminuria, llegando a desaparecer en 4 de 6 pacientes. En dos casos la respuesta al tratamiento con IECA fue parcial.

La determinación de los índices de resistencia de las arterias interlobares se ha revelado como una técnica útil e inocua para detectar daño de órgano diana en los pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial<sup>13,14</sup>. En nuestro estudio, a pesar de la presencia de microalbuminuria, no se objetivó ninguna alteración en el estudio radiológico simple. Sin embargo, llama la atención la alteración de la ecografía doppler en los dos únicos pacientes que no mostraron mejoría tras el tratamiento con IECA, en los que persistía la proteinuria a pesar del tratamiento con éstos. En el caso 2, en el que la paciente presentaba proteinuria en el momento de la realización de la prueba, se detectaron índices de resistencia (IR) levemente elevados en ambos riñones. En el caso 5, en el que la respuesta al tratamiento no fue completa y presentaba microalbuminuria en el momento de la ecografía, ésta reveló quistes parapiélicos bilaterales. El significado de este hallazgo está por determinar, aunque recientes estudios en pacientes con EF han señalado un aumento en la incidencia de esta patología respecto a la población general<sup>15</sup>. Su significación patogénica es desconocida en el momento actual. En el resto de los pacientes con historia de afectación renal pero sin datos bioquímicos de la misma en el momento de la prueba, la ecografía dop-

pler no detectó anomalías funcionales, aunque se trata de un pequeño número de pacientes, por lo que sería necesario confirmar estos datos en poblaciones más amplias. Puesto que se trata de una técnica inocua y de fácil realización, en nuestra opinión debería incluirse en el protocolo de estudio de los pacientes con EF.

## Conclusiones

La microalbuminuria como marcador de afectación renal en la EF se detecta en la mayoría de los enfermos, con mayor presencia en varones jóvenes, y sin aparente relación con el tratamiento enzimático sustitutivo. Es frecuente su progresión a proteinuria franca. Los IECA constituyen un tratamiento eficaz en la afectación renal en los pacientes con EF evaluada como presencia de microalbuminuria.

La ecografía doppler renal no detecta la afectación renal precoz en los pacientes con EF, por lo que la determinación de proteínas en orina sigue siendo el método de elección. Sin embargo, y puesto que la ecografía renal es una técnica inocua y sencilla, en nuestra opinión debería incluirse entre las técnicas de rutina en la evaluación de los pacientes con EF, para intentar así aclarar su papel en el seguimiento de los mismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. López-Rodríguez M, Gómez-Cerezo J, Barbado Hernández FJ. Enfermedad de Fabry: una entidad multidisciplinar con nuevas perspectivas terapéuticas. *Rev Clin Esp.* 2003;203:292-5.
2. García de Lorenzo A, Barbado Hernández FJ, GETEF. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry basadas en una Conferencia de Consenso. *Rev Clin Esp.* 2006;206:23-7.
3. López Rodríguez M, Pagan Muñoz B, Gómez Cerezo JF. Enfermedad de Fabry: manifestaciones clinicobiológicas. *Rev Clin Esp.* 2006;206:5-9.
4. GETEF. Guía clínica para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. 2.ª ed. Mayo 2005.
5. Schiffmann R. Natural history of Fabry disease in males: preliminary observations. *J Inher Metab Dis.* 2001;24 Suppl:15-7.
6. Torra R, Ballarín J. The role of Proteinuria in Fabry's disease. International Workshop on Lysosomal Storage Disorders. Athens November; 2005.
7. Desnick RJ, Banikazemi M, Wasserstein M. Enzyme replacement therapy for Fabry disease, an inherited nephropathy. *Clin Nephrol.* 2002;57:1-8.
8. Eng C, Guffon N, William R. Safety and efficacy of recombinant human alfa-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345:9-16.
9. Schiffmann R, Kopp JB. Enzyme replacement therapy in Fabry Disease. *JAMA.* 2001;285:2743-9.
10. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int.* 2006;69:1216-21.
11. Neumann P, Rozenfeld P. Renal manifestations in Fabry patients from Argentina. International Workshop on Lysosomal Storage Disorders. Athens, November 2005.
12. Vujkovic B, Cokan A, Verovnik F, Benko D, Sabovic M. Beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on proteinuria in patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. 5th International symposium on Lysosomal Storage Diseases. Valencia, April 2005.
13. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M. Increased renal resistance index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:360-5.
14. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes.* 2006;55:234-9.
15. Ries M, Bettis KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA, Brady RO, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int.* 2004; 66:978-82.