Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · CONGÉNITAS Y HEREDITARIAS

ID NC-070

Nefropatías por Trastorno Metabólico-Hereditario

Melissa Pilco Terán[1], **Roser Torra Balcells**[2]

[1] Hospital del Mar. Barcelona

[2] Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

Actualizado el **12 de febrero de 2023**

Palabras clave: enfermedad de Gaucher, Lecitin-Colesterol Aciltransferasa, Nefrosialidosis, Refsum, Von Gierke

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Melissa Pilco Terán, Roser Torra Balcells. Nefropatías por Trastorno Metabólico-Hereditario. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2023 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefropatias-por-trastorno-metabolico-hereditario/

CONTENIDO

Enfermedad de Fabry 1
Enfermedad de Von Gierke 2
- Síntomas extrarrenales 2
- Hallazgos renales 2
- Tratamiento 2

Deficiencia Familiar de Lecitin-Colesterol Aciltransferasa 3
- Clínica 3
- Diagnóstico 3
- Tratamiento 3

Otras enfermedades por depósito con afectación renal 3
- Enfermedad de Gaucher 4
- Enfermedad de Refsum 4
- Nefrosialidosis 4

Referencias bibliográficas 4

Las enfermedades que se exponen a continuación tienen en común el hecho de tratarse de trastornos hereditarios del metabolismo con una expresión a nivel renal importante. Son procesos poco frecuentes y de difícil clasificación.

Enfermedad de Fabry

(Enlace al capítulo correspondiente)

Enfermedad de Von Gierke

Síntomas extrarrenales

La enfermedad se caracteriza por la acumulación de glucógeno y grasa en el hígado y los riñones, lo que conduce a hepatomegalia y nefromegalia. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de von Gierke incluyen retraso del crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis láctica, hiperuricemia, osteoporosis e hiperlipidemia. Los pacientes presentan hipoglicemia en el periodo neonatal o en los primeros meses de vida. La hipoglicemia condiciona una activación de las hormonas contrareguladoras como el cortisol, dando lugar a un estado de hipercorticismo crónico con todas las conocidas consecuencias que acarrea. La hipoglicemia es rara en adultos. Puede existir un cierto grado de retraso mental causado por la hipoglicemia Con frecuencia presentan quistes ováricos y adenomas hepáticos con tendencia a la transformación maligna. Los niños afectados tienen un aspecto característico con cara de muñeca, mejillas prominentes, extremidades delgadas en proporción al resto del cuerpo, talla baja y abdomen prominente secundario a la hepatomegalia. Actualmente se subdivide en tipos Ia (80%) y Ib (20%) siendo la clínica bastante parecida. Sin embargo, los síntomas de los pacientes Ia, como la hepatomegalia, una cara característica de «muñeca», baja estatura y fatiga crónica son más graves. A diferencia de los pacientes con Ia, la mayoría de los pacientes con Ib también sufren de disfunción de neutrófilos y neutropenia, lo que conlleva infecciones bacterianas frecuentes. El diagnóstico diferencial clínico de ambos tipos es difícil porque la neutropenia a veces es periódica o nunca se desarrolla en la forma Ib.

Hallazgos renales

El glucógeno se deposita en los túbulos proximales y distales originando vacuolas en las células tubulares y un trastorno funcional semejante al síndrome de Fanconi con aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia que mejora rápidamente con el tratamiento de la enfermedad. También puede presentarse acidosis tubular distal, hiperuricemia, nefrolitaisis y nefrocalcinosis. Pero la anomalía más grave es la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, en la que un periodo de hiperfiltración inicial asintomático precede a la proteinuria y posible evolución a insuficiencia renal terminal a partir de la 3ª-4ª década de la vida.

Tratamiento

El tratamiento consiste en evitar la hipoglicemia en la infancia mediante la infusión continua nocturna por sonda nasogástrica de glucosa u otras técnicas con el mismo objetivo. Si se evita la hipoglicemia el pronóstico es bueno durante la infancia pero pueden no evitarse las complicaciones a largo plazo de la enfermedad como la nefropatía. Se ha intentado el trasplante hepático con éxito, recuperando la función enzimática. La albuminuria se trata con IECAs o ARAII. Se está estudiando la terapia génica para esta enfermedad.

Deficiencia Familiar de Lecitin-Colesterol Aciltransferasa

Clínica

La clínica del déficit familiar de LCAT deriva del depósito de lípidos en los tejidos, sobre todo en córnea, médula ósea, bazo, endotelio vascular y parénquima renal. El hallazgo más temprano en la primera infancia es la presencia de opacidades corneales, más densa en la periferia dando una imagen de pseudo arco. Más tarde aparece una anemia normocítica y normocrómica con dianocitos, relacionada con hemólisis poco intensa producida por la alteración de los fosfolípidos de la membrana del hematíe. La arteriosclerosis precoz no suele ser parte del fenotipo pero puede ocurrir con algunas mutaciones, manifestándose como calcificaciones vasculares antes de la cuarta década de la vida.

La afectación renal consiste en proteinuria e insuficiencia renal antes de los 50 años. Frecuentemente existe hipertensión asociada. La biopsia renal muestra engrosamiento arteriolar con depósitos lipídicos subendoteliales y células espumosas mesangiales y es frecuente encontrar glomerulosclerosis focal y segmentaria. La microscopía electrónica muestra unos capilares rellenos de un material amorfo con zonas más densas.

Diagnóstico

La sospecha inicial es clínica al observar las opacidades corneales y el perfil lipídico atípico con niveles excesivamente bajos de HDL (ocasionalmente indetectables) y niveles bajos de apo A-I y apo A-II, casi todas las formas de colesterol esterificado son bajas mientras que el colesterol no esterificado suele ser alto en plasma. Es frecuente que exista consanguinidad entre los progenitores, al ser una enfermedad recesiva y además muy rara. La actividad de la LCAT es baja. Se debe confirmar el diagnóstico mediante estudio genético del gen LCAT.

Tratamiento

Se puede tratar con trasplante hepático y si es necesario, renal y se han completado ensayos clínicos tempranos de terapia de reemplazo enzimático. A pesar de que se reproducen los depósitos lipídicos en el injerto renal, la función renal está preservada. Debe mantenerse un buen control de la tensión arterial y optimización de los niveles de colesterol no HDL.

Otras enfermedades por depósito con afectación renal

Son enfermedades con una muy baja prevalencia y herencia autosómica recesiva, con frecuente antecedente de consanguinidad en la familia.

Enfermedad de Gaucher

Enfermedad de Refsum

Nefrosialidosis

Referencias bibliográficas

1. Bali DS, Chen YT, Austin S, et al. Glycogen Storage Disease Type I. 2006 Apr 19 [Updated 2016 Aug 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/
2. Beyzaei Z, Geramizadeh B. (2019) Molecular diagnosis of glycogen storage disease type I: a review. EXCLI J. 30;18:30-46
3. Se trata de una enfermedad por depósito de glucógeno debida al déficit de glucosa 6-fosfatasa o de sus proteínas transportadoras, ocasionando el depósito de glucógeno en diversos órganos. Existen 12 tipos de glucogenosis pero solo el tipo I (enfermedad de VonGierke) afecta al riñón y es la segunda glucogenosis más frecuente. Es una enfermedad rara, con una incidencia de 1 en 20.000 nacimientos. Se hereda de forma autosómica recesiva y los genes causantes son G6PT1 y G6PC. La identificación de mutaciones en estos genes permite realizar el diagnóstico molecular de la enfermedad así como la posibilidad de ofrecer opciones reproductivas seguras.
4. Saeedi R, Li M, Frohlich. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. JClin Biochem. 2015 May;48(7-8):472-5.
5. Current opinión in lipidology 2020 Vol 61 (12): 1784-1788. Genetic, biochemical, and clinical features of LCAT deficiency: update for 2020. Pavanello C, Calabresi L
6. La deficiencia familiar de lecitin-colesterol acil transferasa (LCAT) es un trastorno del metabolismo de las lipoproteínas. El defecto genético del déficit de LCAT da lugar a dos síndromes: Déficit familiar de LCAT y la enfermedad ojo de pez (Fish-eye-disease), el segundo, no da lugar a manifestaciones renales y las opacidades corneales son la manifestación común de ambas. El déficit familiar de LCAT da lugar a una tríada típica de manifestaciones que incluye la presencia de opacidades corneales difusas, anemia hemolítica y proteinuria con insuficiencia renal que se suele producir en la segunda o tercera década de la vida. Se hereda de forma autosómica recesiva y es causada por mutaciones en el gen LCAT.
7. La enfermedad se describió inicialmente en los países nórdicos, pero existe emn todo el mundo. La enzima cataliza la transferencia de un ácido graso de la lecitina al colesterol para dar lugar a un éster del colesterol, facilitando el transporte de colesterol desde los tejidos al hígado. Las alteraciones condicionadas por la deficiencia de esta enzima muestran una gran heterogeneidad, tanto clínica, como bioquímica. Cuando el trastorno genera grandes cantidades de lipoproteínas de baja densidad se produce daño del endotelio capilar.
8. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, Berger MG.A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017 Feb 17;18(2).
9. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [Updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/
10. Consiste en un déficit de actividad de la glucocerebrosidasa (beta-glucosidasa, codificada por el gen GBA) que condiciona un acumulo de glicoesfingolípidos en células del sistema retículoendotelial. Existen 3 subtipos de la enfermedad y se ha descrito afectación renal en los tipos 1 y 2. Se encuentra un depósito de células de Gaucher en el glomérulo e intersticio. No se ha descrito insuficiencia renal en niños pero ocasionalmente los adultos pueden presentar proteinuria, especialmente si han sido esplenectomizados.
11. Wanders RJA, Waterham HR, Leroy BP. Refsum Disease. 2006 Mar 20 [Updated 2015 Jun 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1353/
12. La enfermedad de refsum es un error innato autosómico recesivo del metabolismo de los lípidos, que consiste en un déficit de la fitanoil-CoA hidroxilasa codificada por los genes PHYH o PEX7. Se caracteriza clásicamente por una tétrada de anomalías clínicas: retinitis pigmentosa, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa y niveles

elevados de proteínas en el líquido cefalorraquídeo sin un aumento en el número de células. Sin embargo, no todos los pacientes muestran todas estas características. Con poca frecuencia los pacientes desarrollan tubulopatía proximal. Se trata con una dieta baja en ácido fitánico, y se aconseja evitar el ayuno.

13. Maroofian R et al. (2018) Parental Whole-Exome Sequencing Enables Sialidosis Type II Diagnosis due to an NEU1 Missense Mutation as an Underlying Cause of Nephrotic Syndrome in the Child. Kidney Int Rep. 29;3(6):1454-1463.
14. Es tipo de oligosacaridosis en la que se desarrolla una nefropatía glomerular congénita y causa la muerte a una edad temprana. Las características clínicas y radiológicas son facies dismórficas, organomegalia por depósito, retraso mental temprano y grave, y anomalias esqueléticas. Se hallan células espumosas en la médula ósea y se identifica una mancha roja cereza en el fondo de ojo. Se hereda de forma autosómica recesiva autosómico recesiva y recientemente se ha descrito un gen causante de la enfermedad: NEU1.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefropatias-por-trastorno-metabolico-hereditario/