



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



REVISIÓN

Fisiopatología de la enfermedad de Fabry

S. Olivera-González^{a,*}, C. Josa-Laorden^b y M.A. Torralba-Cabeza^a

^a Unidad de Enfermedades Minoritarias, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 7 de diciembre de 2016; aceptado el 12 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Fabry;
Fisiopatología

Resumen La enfermedad de Fabry es una entidad lisosomal de expresión clínica sistémica, causada por el depósito tisular de globotriaosilceramida, debido a un déficit en su degradación. Como en la mayoría de las enfermedades lisosomales, la existencia de una mutación en un gen no explica las alteraciones fisiopatológicas que presentan los pacientes. Se realiza una revisión exhaustiva de los mecanismos patogénicos que acontecen en la enfermedad de Fabry.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fabry disease;
Pathophysiology

The pathophysiology of Fabry disease

Abstract Fabry disease is a lysosomal condition with systemic clinical expression, caused by the tissue deposit of globotriaosylceramide, due to a deficit in its degradation. As with most lysosomal diseases, the presence of a mutation in a gene does not explain the pathophysiological disorders shown by patients. We conducted a comprehensive review of the pathogenic mechanisms that occur in Fabry disease.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Anderson-Fabry (EF) es una entidad por disfunción lisosomal, con herencia ligada al cromosoma X,

causada por mutaciones en el gen GLA localizado en el cromosoma Xq22.1, que codifica la enzima alfa-galactosidasa A (AGA)¹. La deficiencia completa o parcial de esta enzima altera la degradación de los glucoesfingolípidos de las membranas celulares, produciéndose el depósito intracelular de globotriaosilceramida (Gb3) y otros lípidos complejos en el riñón, sistema nervioso y corazón (fig. 1)^{2,3}. La EF es la segunda enfermedad más frecuente por depósito lisosomal después de la enfermedad de Gaucher. Se estima una

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: susana.olivera@yahoo.es
(S. Olivera-González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.06.007>

0014-2565/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

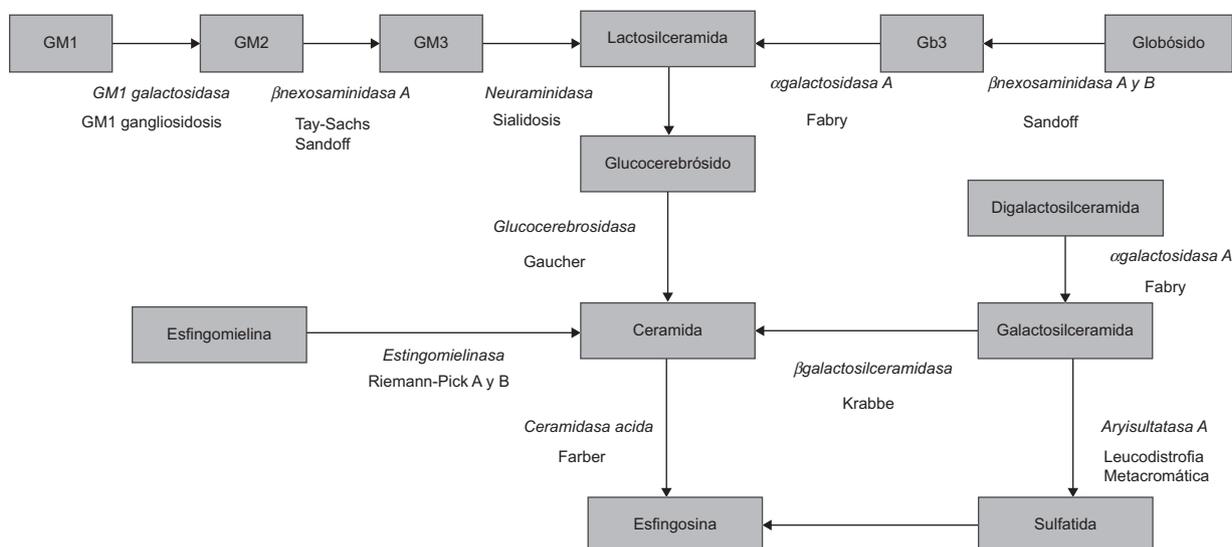


Figura 1 Ruta de degradación de lípidos complejos.

incidencia anual de 1/40.000 a 1/117.000 de recién nacidos vivos varones⁴, pero probablemente esté subestimada por la existencia de casos no diagnosticados. En España se ha comunicado una prevalencia de 1/400.000 varones, muy inferior a la de otros países mediterráneos como Italia, Francia o Portugal⁵. Cuando se consideran también variantes clínicas de EF de aparición tardía o afectación leve, la prevalencia podría ser de 1/3.000 personas^{1,6}.

Fabry y Anderson describieron de modo simultáneo los primeros pacientes con angioqueratoma y afectación renal con albuminuria^{7,8}. Posteriormente, en 1963 se identificó la base hereditaria de la EF ligada al cromosoma X⁹. Sin embargo, las mujeres también pueden presentarla con fenotipos incompletos o intermedios, debido al fenómeno de lionización que consiste en la activación aleatoria del cromosoma X defectuoso durante la mitosis celular^{10,11}.

Se han identificado más de 599 mutaciones. Las más frecuentes se producen por un cambio de la pauta de lectura, una sustitución de un aminoácido por otro o una alteración en el ajuste genético¹². La mayoría de las mutaciones están restringidas a familias específicas, sin existir una clara relación genotipo-fenotipo¹³.

A diferencia de otras enfermedades lisosomales, la Gb3 se acumula en todas las células del organismo, fundamentalmente en el endotelio vascular y, en menor medida, en la neurona, el miocito y el sistema de excitación cardíaco¹. Las manifestaciones más frecuentes en la infancia y adolescencia son el dolor neuropático, hipohidrosis/anhidrosis, angioqueratomas, cornea verticilata y microalbuminuria. Posteriormente, la afectación renal progresa y aparecen cardiopatía y enfermedad cerebrovascular¹.

Disfunción vascular

La disfunción vascular es la principal alteración fisiopatológica de la EF, en cuya patogenia participan los siguientes factores: 1) el acúmulo de Gb3; 2) las alteraciones

estructurales de las paredes de los vasos; 3) el endotelio activado, y 4) la existencia de un estado protrombótico^{14,15}.

Depósito de globotriaosilceramida

El origen del acúmulo de Gb3 no ha sido suficientemente establecido. En primer lugar, se ha demostrado que este depósito proviene de la síntesis endógena y el consiguiente acúmulo lisosomal de la porción terminal α -galactosil contenida en los glucoesfingolípidos, así como de la autofagocitosis de las membranas celulares que contienen estos lípidos complejos¹⁶. Este mecanismo es el más importante de acúmulo en los sitios avasculares como la córnea o las neuronas, que presumiblemente estarían protegidas de los niveles circulantes aumentados de Gb3 por la barrera hematoencefálica¹⁷.

En segundo lugar, la distribución de la Gb3 de forma exclusivamente celular, sobre todo en el endotelio vascular y el músculo liso, indica que existe una producción intracelular en íntima relación con la endocitosis o difusión de la Gb3 desde la circulación al interior de la célula, donde la concentración es 3 a 10 veces mayor que en individuos no afectados por la EF. La Gb3 circulante es transportada en las lipoproteínas LDL y HDL, en una proporción del 60 y el 30%, respectivamente¹⁸. El hecho de que el depósito de Gb3 es muy escaso en los hepatocitos (en contraste con la acumulación en las células de Kupffer) apoya la teoría de que la Gb3 sintetizada en los hepatocitos se asocia y secreta con las lipoproteínas¹⁹. Este complejo liberado a la circulación se une a la membrana del endotelio vascular y las células musculares lisas, que poseen receptores de alta afinidad para las lipoproteínas¹⁸. Este mecanismo también tendría que ver en menor grado con la difusión o endocitosis no absorbitiva de globósido o Gb3 del plasma¹⁸.

Debido a que los lisosomas en todas las células son deficientes en la actividad de la AGA, los glucoesfingolípidos acumulados en forma de cuerpos multivesiculares, o en estadios más avanzados como masas intracitoplasmáticas libres, producen la disfunción o degeneración celular².

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8767112>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8767112>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)