

# Nefropatia da malattia di Fabry in donna eterozigote con sovrainposta glomerulonefrite da IgA

A. Pisani<sup>1</sup>, A. Sessa<sup>2</sup>, M. Sabbatini<sup>1</sup>, M.V. Andreucci<sup>3</sup>, C. Fusco<sup>3</sup>, M. Balletta<sup>1</sup>, B. Cianciaruso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cattedra di Nefrologia, Università "Federico II" di Napoli, Napoli

<sup>2</sup> Divisione di Nefrologia, Ospedale Civile di Vimercate (MI)

<sup>3</sup> Cattedra di Pediatria, Università "Federico II" di Napoli, Napoli

## Fabry nephropathy in a female with superimposed IgA glomerulonephritis

**Background.** In Anderson-Fabry disease (AFd), the kidney is affected in all hemizygous males and in some heterozygous females. Female carriers can present subtle renal abnormalities due to glycosphingolipid (GSL) accumulation within renal cells. Renal biopsy is rarely performed in female Fabry patients because clinical renal manifestations are usually lacking. However, female carriers can accumulate GSL in their renal cells despite the absence of clinically evident kidney disease.

**Case report.** We performed a kidney biopsy in a 52-year-old female patient, a Fabry disease carrier. The patient showed normal glomerular filtration rate, persistent microhematuria and proteinuria (about 1.7 g/24 hr), cornea "verticillata", and evident left ventricular hypertrophy. The molecular study documented a missense mutation R227Q in exon 5 of the  $\alpha$ -galactosidase A gene. Optical microscopy showed electrondense mesangial deposits due IgA glomerulonephritis, as confirmed by immunofluorescence. We decided to start therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I). After 8 months of treatment, the patient demonstrated proteinuria of 0.9 g/24 hr. To decide when to start treatment using enzyme replacement therapy (ERT) with human recombinant GAL A (Fabrazyme), we decided to perform an electron microscopy study of the renal biopsy. The renal ultrastructural findings were typical GSL inclusions in all kinds of glomerular cells, in tubular epithelial cells and in endothelial cells of interstitial capillaries, confirming the hypothesis of Fabry nephropathy. Consequently, Fabrazyme was given at a standard dose of 1 mg/kg every 2 weeks. After 24 months of combined treatment (ACE-I-Fabrazyme), proteinuria decreased to 0.2 g/24 hr.

**Conclusions.** The importance of performing the ultrastructural examination of the kidney biopsy is stressed, especially in heterozygous Fabry patients to evaluate the need to treat them with ERT and to evaluate the degree of renal involvement. (G Ital Nefrol 2005; 22: 385-9)

**KEY WORDS:** Hereditary nephropathy, Fabry disease, IgA nephropathy, Electron microscopy, Enzyme replacement therapy

**PAROLE CHIAVE:** Nefropatie ereditarie, Malattia di Fabry, Glomerulonefrite da IgA, Microscopia elettronica, Terapia enzimatica sostitutiva

## Introduzione

La malattia di Fabry (MF) è un raro disordine X-linked dovuto al deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A (1). Tale difetto determina il progressivo accumulo intracellulare di glicosfingolipidi (globotriosilceramide, Gb3) con un quadro clinico classicamente caratte-

rizzato da acroparestesie, angiocheratomi, opacità corneali, dolore addominale, diarrea e progressivo danno microvascolare di rene, cuore e sistema nervoso centrale (1). Storicamente nella donna i sintomi sono stati ritenuti essere rari e usualmente limitati, tuttavia recenti evidenze suggeriscono una prevalenza della malattia nelle donne molto più alta, con un'espressione clinica e un'interessamento

d'organo molto variabile in accordo a un possibile meccanismo di trasmissione X-linked dominante (2-5). Il coinvolgimento renale, caratterizzato da microematuria, disfunzione tubulare, proteinuria e progressivo deterioramento della funzione (1), ha il suo segno ultrastutturale patognomonico in inclusioni lamellari intra-lisosomiali di Gb3 definiti "corpi di zebra", caratterizzati dall'alternarsi di lamelle chiare e scure con una periodicità di 35-40 Å, ben evidenti in tutte le cellule renali alla microscopia elettronica (ME) (6).

La biopsia renale è raramente eseguita nelle donne eterozigoti, tuttavia il quadro biotico può presentare le tipiche inclusioni di Gb3 a dispetto dell'assenza di un patologia renale clinicamente evidente (7). Dal 2001 è disponibile in Europa un trattamento causale del MF con la terapia enzimatica sostitutiva (TES) dell'enzima carente. Tale trattamento si è dimostrato sicuro e capace di limitare l'accumulo dei depositi di Gb3 determinando un miglioramento del dolore ed una stabilizzazione del coinvolgimento cardiaco e renale (8). Questa terapia è altamente costosa ed il dibattito su chi trattare rimane ad oggi molto aperto. Riportiamo il caso di una paziente, portatrice obbligata di MF, sottoposta a biopsia renale al fine di stabilire la necessità di instaurare la TES.

## Test di verifica

### 1) La modalità di trasmissione della malattia di Fabry è?

- Autosomica dominante
- Autosomica recessiva
- X-linked
- Nessuna della precedenti
- Tutte le precedenti.

### 2) Il difetto della malattia di Fabry è dovuto?

- Assenza dell'enzima  $\alpha$ -galactosidasi A
- Deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galactosidasi A
- Inattività dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galactosidasi B
- b+c
- Nessuna delle precedenti.

### 3) Il segno patognomonico renale della malattia di Fabry è?

- Proteinuria
- Microematuria
- IRC
- Inclusioni lamellari intra-lisosomiali di GB3 al ME
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

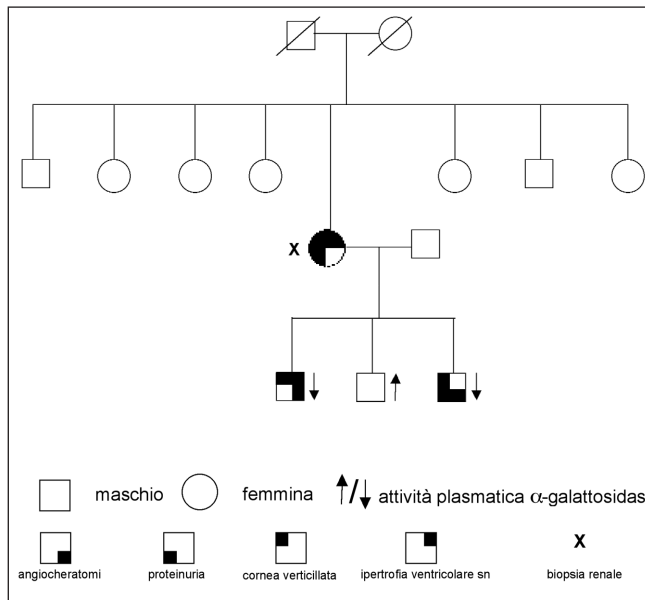


Fig. 1 - Albero genealogico della famiglia della paziente.

## Caso Clinico

Abbiamo eseguito una biopsia renale in una paziente di 52 anni per valutare la natura di una persistente microematuria e proteinuria in un soggetto con normali valori di funzione renale.

La paziente era una portatrice obbligata per la MF. Il suo pedigree documenta la presenza di MF in due dei tre figli, evidenziata dal dosaggio dell' $\alpha$ -galactosidasi A plasmatica (indossabile nel soggetto III/1 e 0.4 nmol/h/mL nel soggetto III/3 (VN :2-5 nmol/h/mL) e confermata dall'analisi molecolare che documentava una mutazione missense R227Q localizzata sull'esone 5 (Fig. 1). L'anamnesi evidenziava tre gravidanze, menopausa all'età di 35 anni e una pregressa ospedalizzazione per dolore precordiale. Al momento del ricovero la paziente presentava un quadro ecocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra di tipo concentrico, un reperto di cornea "verticillata", microematuria e una proteinuria di circa 1.7 g/24, funzione renale normale e una pressione arteriosa di 120/70 mmHg.

L'attività plasmatica dell' $\alpha$ -galactosidasi A risultava nei limiti della norma (2.5 nmol/h/mL). Lo studio genetico confermava la presenza della mutazione missense R227Q all'esone 5.

Eseguiamo pertanto la biopsia renale e inviammo il campione biotico con il sospetto di nefropatia da MF. La diagnosi, invece, fu di glomerulonefrite da IgA: la microscopia ottica (Fig. 2) mostrava ben evidenti depositi elettroendocellulari mesangiali evidenziati all'immunofluorescenza come immunocomplessi da IgA. La paziente iniziava il trattamento con Ace-inibitori per il controllo della protei-

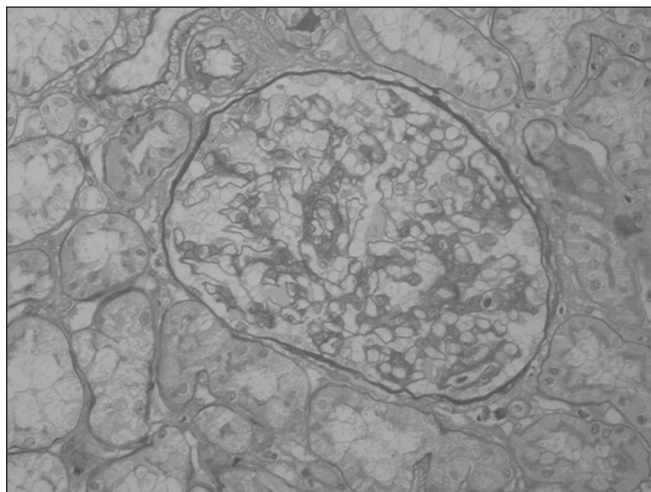


Fig. 2 - Microscopia ottica. Reperto bioptico della paziente.

nuria. Dopo circa 8 mesi di terapia i valori di proteinuria erano 1.2 g/24h, la funzione renale nella norma. Sulla base della storia e del quadro clinico (tipica cardiomiopatia da MF) della paziente al fine di poter decidere la necessità di instaurare una TES la biopsia fu rivista alla ME.

La ME mostrò le tipiche inclusioni lamellari intra-lisosomiali di Gb3 a livello delle cellule glomerulari, tubulari ed endoteliali, confermando la nostra ipotesi di nefropatia da MF (Fig. 3).

La paziente pertanto aggiunse al trattamento con Ace-inibitori la TES con algasidasi, (Fabrazyme) alla dose di 1 mg/kg ogni due settimane.

Dopo 2 anni di trattamento la funzione renale rimaneva nella norma, con un importante decremento della proteinuria (0.2 g/24h) e un significativo miglioramento del quadro ecocardiografico dell'ipertrofia ventricolare sinistra (Fig. 4).

## Test di verifica

4) I valori normali dell'attività plasmatica dell' $\alpha$ -galattosidasi A sono?

- a. 2-5 nmol/h/mL
- b. 6-10 nmol/h/mL
- c. 0.2-05 nmol/h/mL
- d. 1-3 nmol/h/mL
- e. 0.1-0.3 nmol/h/mL.

5) Quale tra questi è un segno caratteristico della malattia di Fabry?

- a. Epatomegalia
- b. Splenomegalia
- c. Gastroparesi
- d. Ipertrofia ventricolare sinistra
- e. a+b.



Fig. 3 - Microscopia Elettronica. Glomeruli renali della paziente eterozigote della MF mostrante le tipiche inclusioni di GB3 nei podociti e nelle cellule mesangiali (↑) con la concomitante presenza di depositi elettrondensi dovuti alla sovrinposta nefropatia da IgA.

6) Le tipiche inclusioni di Gb3 hanno localizzazione?

- a. Citoplasmatica
- b. Lisosomiale
- c. Nucleare
- d. Tutte le precedenti
- e. a+b.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Discussione

La MF è una rara malattia del metabolismo dei glicosfingolipidi (1). Il quadro clinico è molto eterogeneo, in relazione alla differente mutazione specifica e alla differente entità dell'attività residua dell'enzima  $\alpha$ -galattosidasi A. Per questa ragione la diagnosi è spesso misconosciuta, soprattutto in assenza di pre-identificato membro nella famiglia, o ritardata fino alla comparsa di complicazioni d'organo come insufficienza renale cronica, ipertrofia ventricolare sinistra e coinvolgimento del sistema nervoso cen-

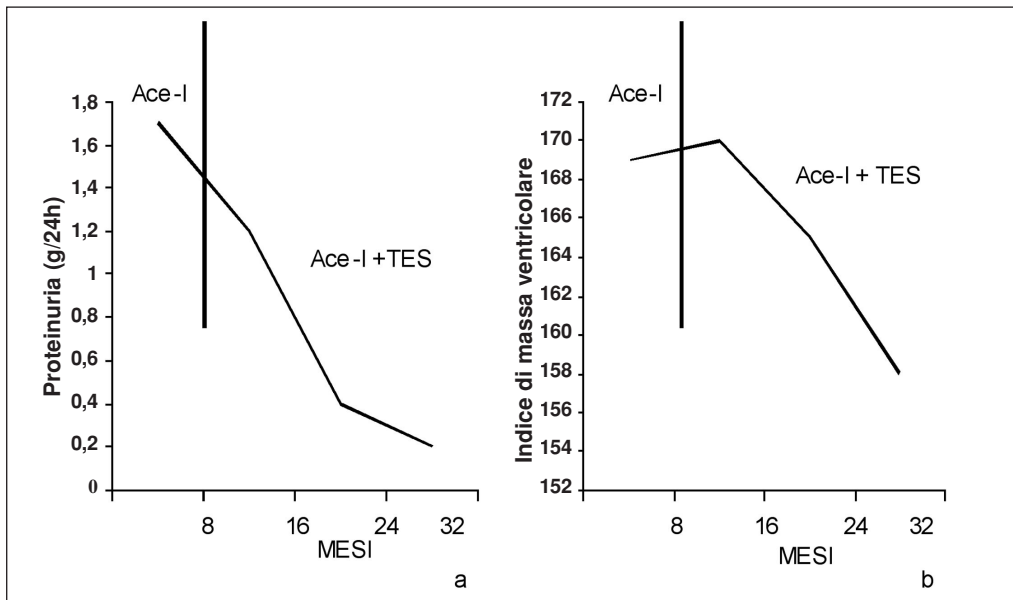


Fig. 4 - Variazione della proteinuria (a) e della massa ventricolare sinistra (b) dopo TES.

trale (1). Le donne eterozigoti per la MF, a dispetto di quanto storicamente ritenuto, possono essere severamente affette e presentare tutte le complicazioni tipiche della malattia, con una aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione generale (2, 3). L'espressione della malattia nelle femmine portatrici è in relazione al processo di inattivazione casuale del cromosoma X (3).

Abbiamo sottoposto la nostra paziente a biopsia renale al fine di avere una valutazione istologica della natura del danno renale e decidere sulla necessità di instaurare un TES.

La microscopia ottica propendeva per un classico reperto di glomerulonefrite da IgA confutando la nostra ipotesi di nefropatia da MF.

Una nefropatia da MF, tuttavia, va sempre esclusa in donne portatrici con proteinuria e microematuria in presenza di altri segni o sintomi tipici della malattia. La rivalutazione della biopsia alla ME ci permise di individuare i tipici reperti della malattia che non erano stati evidenziati all'ottica permettendo l'atipica diagnosi di nefropatia da MF con sovrainposta glomerulonefrite da IgA.

La coesistenza di lesioni da IgA con la MF è rara ma non sorprendente.

La IgA è una delle glomerulonefriti più comuni, e la possibilità che l'esistenza di diffusi depositi mesangiali da IgA possa coesistere con la nefropatia da MF, nefriti ereditarie o altre malattie metaboliche è già riportata in letteratura (9-11). È interessante notare come la struttura del Gb3 (Gal  $\alpha 1 \rightarrow 4$  Gal  $\beta 1 \rightarrow 4$  Glc-ceramide) presenti una forte analogia con quella di un peptide (Glc  $\alpha 1 \rightarrow 6$  Glc  $\beta 1 \rightarrow 6$  Glc-peptide) capace di determinare una nefrite sperimentale simile alla IgA (12), rimane tuttavia non chiaro se il meccanismo di formazione degli immunocomplessi IgA responsabili dei depositi sia primitivo o secondario a un qualche disordine immunologi-

co collegato ai depositi di glicosfingolipidi.

La diagnosi di presenza di una nefropatia da Gb3 ci ha indotti a instaurare la TES, che si è dimostrata efficace nel ridurre ulteriormente la proteinuria, rispetto al solo trattamento con Ace-inibitori e determinare un significativo rallentamento della ipertrofia ventricolare sinistra tipica della malattia.

Il nostro caso stressa la necessità di eseguire una indagine bioptica con valutazione al ME in tutte donne portatrici della MF con alterazioni urinarie, al fine di giungere a una esatta diagnosi della natura del coinvolgimento renale, che può, talvolta, non essere sempre evidente alla microscopia ottica e poter valutare la necessità di instaurare la TES, che anche nelle donne si è dimostrata ben tollerata, sicura ed efficace nel migliorare la tipica IVS ridurre la proteinuria e stabilizzare la funzione renale (13, 14).

## Test di verifica

### 7) Le donne eterozigoti per la malattia di Fabry possono presentare?

- Nessun segno clinico della malattia
- Tutti i segni della malattia
- Alcuni segni della malattia
- a+b+c
- Nessuna delle precedenti.

### 8) La diagnosi di malattia di Fabry si basa su?

- Clinica
- Anamnestica
- Enzimatica
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

### 9) Quale terapia viene utilizzata per la malattia di Fabry?

- Nessuna terapia specifica
- Antinfiammatori non steroidei
- Cortisone
- b+c
- Terapia enzimatica sostitutiva.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

### Riassunto

**Premesse.** Nella malattia di Fabry (MF) il rene è sempre affetto in tutti i maschi emizigoti e solo in alcune donne eterozigoti. Le donne portatrici possono essere completamente indenni o manifestare il quadro completo della malattia dovuta all'accumulo di glicosfingolipidi (Gb3). La biopsia renale è raramente eseguita nelle donne portatrici. Tuttavia è possibile che le eterozigoti accumulino Gb3 a livello delle cellule renali a dispetto dell'assenza di manifestazioni cliniche.

**Caso clinico.** Abbiamo eseguito una biopsia renale in una donna di 52 anni portatrice obbligata per la MF. La paziente mostrava normale funzione renale, una microematuria persi-

stente e una proteinuria di circa 1.7 g/24h, cornea verticillata e un'evidente ipertrofia ventricolare sinistra e una attività plasmatica dell' $\alpha$ -galattosidasi A nella norma. La microscopia ottica mostrava depositi elettrondensi mesangiali evidenziati all'immunofluorescenza come immunocomplessi da IgA. La biopsia rivalutata alla microscopia elettronica mostrò le tipiche inclusioni lamellari intra-lisosomiali di Gb3, confermando la nostra ipotesi di nefropatia da MF. La paziente iniziò il trattamento con TES alla dose di 1 mg/kg ogni due settimane. Dopo 2 anni di trattamento la funzione renale rimaneva nella norma, con un'importante decremento della proteinuria (0.2 g/24h) e un significativo miglioramento del quadro ecocardiografico dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

**Conclusioni.** Il nostro caso stressa la necessità di eseguire una indagine bioptica con valutazione al ME in tutte le donne portatrici della MF con alterazioni urinarie, al fine di giungere a una esatta diagnosi della natura del coinvolgimento renale e poter valutare la necessità di instaurare la TES.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Bruno Cianciaruso

Cattedra di Nefrologia, Università Federico II

Via S. Pansini, 5

80129 Napoli

e-mail: [cianciar@unina.it](mailto:cianciar@unina.it)

### Bibliografia

- Desnik RJ, Ioannau YA, Eng CM:  $\alpha$ -galattosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Kinzler KE, Vogelstein B, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed New York; Mc Graw-Hill 2001, 3733-74.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 768-807.
- Whybra C, Kampmann C, Willers I. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 715-24.
- Gubler MC, Lenoir G, Grunfeld JP, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978; 13: 223-35.
- Sessa A, Tosoni A, Nebuloni M, et al. Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 2002; 15: 109-12.
- Meroni M, Sessa A, Battini G. Kidney involvement in Anderson - Fabry disease. *Contrib Nephrol* 1997; 122: 178-84.
- Chen HC, Tsai JH, Lai YH, Guh JY. Renal changes in heterozygous Fabry's disease--a family study. *Am J Kidney* 1990; 15: 180-3.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galattosidase A replacement therapy in Fabry disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
- Kawamura O, Sakuraba H, Itoh K, et al. Subclinical Fabry's disease occurring in the context of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1997; 47, 2: 71-5.
- Sessa A, Cioffi A, Allaria P, Conte F, D'Amico G. Hereditary nephritis with immunofluorescent mesangial deposits *Lancet* 1973; ii: 853.
- Sessa A, Meroni M, Battini G, Vaccari M. Nephropathy complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephron* 1998; 80: 488.
- Shibata S, Takeda T, Natori Y. The structure of nephritogenoside: a nephritogenic glycopeptide with  $\alpha$ -N-glycosidic linkage. *J Biol Chem* 1998; 263: 12483-5.
- Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M. Enzyme replacement therapy with algalidase Beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Gen* 2004; 66: 158-65.
- Baehner F, Kampmann C, Whybra C. Enzyme replacement therapy in heterozygous female with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 617-27.