



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## ENFERMEDAD DE GAUCHER: UNA CAUSA INFRECUENTE DE SÍNDROME DE FANCONI ?

Musso CG\* \*\*, Reynaldi J\*, Navarro M\*, Vilas M\* \*\*,  
Jáuregui R\*\*, Imperiali N\*, Algranati L\*

\*Servicio de Nefrología y \*\*Centro Médico Agustín Rocca Hospital Italiano de  
Buenos Aires - Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:50-54

---

[Comentario del revisor Dr. Ramón Díaz-Alersi](#). Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[Comentario del revisor Abdías Hurtado Aréstegui MD](#). Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad  
Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

### RESUMEN:

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético autosómico recesivo generador de un déficit de la enzima lisosomal glucosilceramida-beta-glucosidasa ácida. Dicha enzima degrada la glucosilceramida, sustancia a partir de la cual se sintetizan muchos esfingo y glucolípidos. La falta de su degradación conduce a su almacenamiento en los macrófagos tisulares con las consiguientes complicaciones mecánicas y funcionales. El compromiso renal es infrecuente en esta enfermedad, pero cuando se presenta lo hace bajo la forma de proteinuria aislada o glomerulonefritis.

El síndrome de Fanconi consiste en la disfunción parcial o total de los túbulos proximales renales. Existen diversas entidades que pueden inducir este síndrome, pero no hay hasta ahora informes en la literatura que lo vinculen con la enfermedad de Gaucher.

Presentamos un caso clínico en el cual se logró documentar dicha asociación.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher, síndrome de Fanconi, tubulopatía.

### ABSTRACT: GAUCHER'S DISEASE: A RARE CAUSE OF FANCONI SYNDROME?

Gaucher's disease consists of a genetic autosomic recessive alteration that leads to a reduction in the acid glucosil-ceramide beta-glucosidase enzyme. This enzyme brakes the glucosilceramide, a substance from which many esphingo and glucolipids are synthesized. Even though the renal compromise is not frequent in Gaucher disease, proteinuria (in nephrotic range or not) and glomerulonephritis have been described in this illness.

Fanconi syndrome is charaterized by a dysfunction in the proximal tubular reabsorption. Among the etiologies of Fanconi syndrome there are many metabolic diseases, but no association has been described yet in the literature between Fanconi syndrome and Gaucher disease.

We present the following case report where this association was observed.

Key words: Gaucher disease, Fanconi syndrome, tubulopathy

**INTRODUCCION**

La enfermedad de Gaucher, llamada así en honor a Phillippe Gaucher, quien la describiese en 1882, consiste en un trastorno genético autosómico recesivo que acarrea como consecuencia el déficit de la enzima lisosomal glucosilceramida-beta-glucosidasa ácida. Dicha enzima degrada la glucosilceramida, sustancia a partir de la cual se sintetizan muchos esfingo y glucolípidos. La falta de su degradación conduce al almacenamiento de la misma en los macrófagos tisulares con las consiguientes complicaciones mecánicas y funcionales principalmente en los órganos del sistema retículo endotelial<sup>1-2</sup>.

El compromiso renal es infrecuente en la enfermedad de Gaucher, pero cuando se presenta lo hace bajo la forma de proteinuria aislada o glomerulonefritis<sup>3-4</sup>.

El síndrome de Fanconi consiste en la disfunción parcial o total de los túbulos proximales renales. Dicha disfunción puede conducir a una excesiva excreción urinaria de diversas sustancias tales como sodio, fosfato, glucosa, bicarbonato, etc. La pérdida puede involucrar a algunos de estos solutos o tan sólo a algunos de ellos<sup>5</sup>.

Entre las enfermedades potencialmente inductoras de síndrome de Fanconi se encuentran<sup>6</sup>: enfermedades metabólicas: enfermedad de Wilson, cistinosis, galactosemia, etc; exposición a metales pesados: cadmio, plomo, etc.; estados de alteración inmunológica: nefritis intersticial, trasplante renal, etc. y algunos fármacos: tetraciclinas caducas, aminoglucósidos, cisplatino, etc.

Dado que no existe en la literatura una descripción de una asociación entre síndrome de Fanconi y enfermedad de Gaucher, presentamos el siguiente caso clínico en el cual dicha asociación fue documentada.

**CASO CLÍNICO:**

Paciente de sexo masculino, 61 años de edad que comenzó a ser estudiado a raíz de dolores óseos generalizados, sin otra sintomatología acompañante.

Como resultado de su evaluación se le detectó una hepato-esplenomegalia que motivó la realización de una biopsia hepática, la cual permitió el diagnóstico de enfermedad de Gaucher, por la documentación de sus típicos macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher). Se inició entonces tratamiento enzimático específico: imiglucerasa endovenosa, tras el cual logró una progresiva y significativa reducción de su hepato-esplenomegalia.

Concomitantemente con el hallazgo de su visceromegalia se documentó una marcada osteoporosis lumbar en una densitometría ósea, así como hipofosfatemia (1.8 mg/dl), en el contexto de una alta excreción urinaria de sodio, potasio, fósforo, calcio, magnesio, ácido úrico y urea, sin presentar sin embargo ni glucosuria ni acidosis metabólica (Tablas I y II).

	Valores reportados	Rango Normal
Natremia (mmol/l)	139	135-145
Kalemia (mmol/l)	4.1	3.5-5.5
Creatinemia (mg/dl)	1.3	0.6-1.3
Uremia (mg/dl)	20	20-50
Aclaramiento de Creatinina (ml-min)	81	80-120
Proteinuria (g/día)	0.22	0 - 0.1
Uricemia (mg/dl)	3.4	2.5 -7.5
Calcemia (mg/dl)	9	8.5 -10.5
Fosfatemia (mg/dl)	1.8	2.5 - 4.5
Magneemia (mg/dl)	2.2	1.9 - 2.5
pH plasmático	7.36	7.36 - 7.44
Bicarbonatemia (mmol/l)	26	22 - 26

TABLA I: Parámetros Bioquímicos

	Valores Reportados	Rango Normal
EF Uric Ac (%)	24	8
EF Urea (%)	120	50
EF Mg (%)	8	3
EF Fosf (%)	37	20
EFCa (%)	6.5	0.8
Cociente Calcio -Creatinina	0.42	0.08 - 0.16

TABLA II : Marcadores de excreción urinaria

Con estos hallazgos se realizó diagnóstico de síndrome de Fanconi, y a raíz de su marcada osteopatía se inició tratamiento con pamidronato intravenoso mensual. Dicha terapéutica resolvió sus dolores óseos y redujo su excreción urinaria de calcio sin normalizarla (excreción fraccional de calcio inicial: 6% vs excreción fraccional de calcio post-pamidronato: 2.2%).

#### DISCUSIÓN

La enfermedad de Gaucher posee una prevalencia de 1/1000 en judíos Ashkenazi, mientras que dicha prevalencia disminuye significativamente en la población general. Esta entidad posee tres subtipos clínicos en función del daño neurológico que presente<sup>2</sup>. El subtipo I es el más frecuente (99%), y cursa usualmente sin neuropatía y con hepato-esplenomegalia, pudiendo hallarse tanto en niños como en adultos<sup>3</sup>.

En esta entidad es característica la presencia de infiltración de la médula ósea por macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher)<sup>2</sup>. Existe también marcada remodelación ósea, que puede conducir a osteoporosis, fracturas y dolores crónicos.

A nivel pulmonar, se constatan depósitos alveolares, intersticiales y pleurales, todos cambios que en suma pueden generar cor pulmonale.

El compromiso renal es infrecuente, pero cuando se presenta lo hace bajo la forma de proteinuria aislada o glomerulonefritis<sup>4</sup>.

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en estudios genéticos (detección de los alelos anormales), aunque también contribuyen al mismo los análisis de laboratorio y estudios por imágenes<sup>1</sup>.

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher consiste en el manejo sintomático del dolor óseo (analgésicos) y la terapia enzimática de sustitución a base de imiglucerasa recombinante<sup>1</sup>.

El síndrome de Fanconi consiste en una disfunción parcial o total de los túbulos proximales renales. Dicha disfunción puede conducir a una excesiva excreción urinaria de diversos solutos tales como sodio, potasio, aminoácidos, fosfato, calcio, glucosa, bicarbonato, etc., pudiendo entonces causar trastornos hidroelectrolíticos, acidosis tubular tipo II, retardo en el crecimiento, raquitismo (niños) u osteomalacia (adultos).

Tres son las principales alteraciones ultra-estructurales de los túbulos proximales que pueden conducir a la instalación de un síndrome de Fanconi:

- disfunción de transportadores de membrana,
- disturbios del metabolismo energético (reducción de la reserva de ATP),
- cambios en la permeabilidad de la membrana tubular.

Estas alteraciones pueden instalarse a nivel tubular proximal como consecuencia del accionar de diversas entidades: enfermedades genéticas, déficit electrolíticos, paraproteinemias, intoxicación por metales pesados, desórdenes autoinmunes, etc.

En algunas enfermedades por almacenamiento, tales como aquellas por acumulación del glucógeno, se ha reportado clásicamente asociación con síndrome de Fanconi. La entidad más característica en este sentido es el síndrome de Fanconi-Bikel, en el cual se postula que el depósito de glucógeno a nivel tubular interfiere con la generación de ATP, y por ende con el normal funcionamiento de las bombas del túbulo proximal. Es característica de este síndrome la mutación del gen que codifica el transportador de glucosa 2. Estos pacientes presentan alteraciones del crecimiento, raquitismo, y hepato-esplenomegalia<sup>5-6</sup>.

Hasta donde sabemos no hay descripciones previas en la literatura respecto de la asociación entre enfermedad de Gaucher y síndrome de Fanconi, y por dicho motivo presentamos este caso clínico donde precisamente esta asociación ha sido documentada.

Por otra parte, dado que la enfermedad de Gaucher es una enfermedad por acumulación (tesaurismosis), y que algunas de estas entidades pueden generar síndrome de Fanconi (por ejemplo Fanconi-Bikel), a través del compromiso estructural y/o funcional tubular proximal renal, podría postularse que la enfermedad de Gaucher podría ser inductora (por supuesto infrecuente) de este síndrome renal.

## CONCLUSIÓN:

La enfermedad de Gaucher puede estar asociada a síndrome de Fanconi, pudiendo tal vez esta enfermedad ser una causa infrecuente de afección tubular renal proximal.

## REFERENCIAS

- 1.- Wyngaarden, Mc Govern M, Desnick R. Lysosomal storage diseases. In Bennett J, Plum F. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders Company. 1996: 1095-1099
- 2.- Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Enfermedades por depósito lisosómico. In Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J.(Eds). Harrison . Principios de Medicina Interna. MADRID. MC GRAW HILL. 2002: 2665-2666
- 3.- Kumar V, Abbas A, Fausto N. Genetics Disorders. In Kumar V, Abbas A, Fausto N (Eds). Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005;163-165
- 4.- Santoro D, Rosenbloom B, Cohen A. Gaucher disease with nephritic syndrome: Response to enzyme replacement therapy. American Journal of Kidney Disease. 2002: E4 1-4
- 5.- Brodehl J. Fanconi syndrome. In Cameron S, Davison A, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E. (Eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford. Oxford University Press. 1992: 723-140
- 6.- Fathallah-Shaykh S, Spitzer A. Fanconi Syndrome. In Fathallah-Shaykh S, Spitzer A (Eds). Philadelphia. Medicine Wordl Medical Library. 2006: 70-75

---

Comentario del revisor Dr. Ramón Díaz-Alersi. Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

Interesante presentación de una asociación de síndromes altamente infrecuente y no descrita en la literatura. La enfermedad de Gaucher es una enfermedad relativamente rara en todo el mundo, salvo en los descendientes de judíos de Europa Oriental. Entre ellos la frecuencia del tipo I llega a 1 de cada 855 personas, siendo la frecuencia de portador de hasta de 1 de cada 15.

La prueba diagnóstica estándar actual es la medición de la actividad de la glucocebrosidasa en leucocitos de sangre periférica, que ha desplazado a la biopsia hepática o de médula ósea por su menor agresividad. En esta ocasión, el diagnóstico ya vino dado por la biopsia hepática.

Se propone una hipótesis basada en la fisiopatología de ambos síndromes que lamentablemente no se desarrolla más a fondo.

---

Comentario del revisor Abdías Hurtado Aréstegui MD. Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

En una época dominada por la medicina basada en evidencias, el reporte de casos clínicos continúa contribuyendo al conocimiento médico describiendo nuevas enfermedades, presentando aspectos novedosos de una patología conocida o mostrando la relación entre dos enfermedades no descrita previamente.

Musso y colaboradores presentan un paciente portador de enfermedad de Gaucher de tipo 1 con diagnóstico histológico y con respuesta favorable al tratamiento enzimático de reemplazo. Además, el paciente presentó alteraciones en la densitometría ósea de columna por lo que recibió pamidronato, con lo que disminuyó la excreción renal de calcio pero sin normalizarse. En esta enfermedad el compromiso esquelético se presenta en casi todos los pacientes, tanto desde el punto de vista clínico (crisis dolorosas) como radiológico (deformidad del fémur distal y lesiones líticas principalmente en fémur, humero, cuerpos vertebrales). También se encuentra una disminución de la densidad mineral ósea comparativamente con personas normales de la misma edad y sexo.<sup>1</sup>

El paciente presentó hipofosfatemia acompañada de excreción fraccional de fósforo elevada, esta prueba sin embargo, no permite discriminar los factores que determinan la excreción renal de fosfato, por lo que se recomienda evaluar el "umbral renal de fosfato normalizado para la filtración glomerular" (TmP), que utiliza la reabsorción tubular de fosfato (1 – depuración PO4: depuración creatinina) y un nomograma<sup>2</sup>. El rango normal de TmP es 2.5–4.2 mg/dl. En un paciente hipofosfatémico un resultado bajo indica una respuesta renal apropiada (pérdida gastrointestinal o redistribución intracelular). Un TmPi elevado indica un incremento en la excreción renal secundaria a las siguientes patologías: síndrome de Fanconi, mecanismos mediados por PTH, hipofosfatemia ligada a cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante u osteomalacia oncogénica.

Con todos estos hallazgos y por la presencia de una excreción fraccional elevada de magnesio y ácido úrico que indica disfunción tubular proximal, los autores plantean el diagnóstico de Síndrome de Fanconi. Este reporte debe despertar el interés para

investigar esta asociación en un mayor número de pacientes e indagar sobre los mecanismos patológicos subyacentes.

---

**Referencias:**

1.- Pastores G, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Min Res.* 1997;11: 1801-1807.

2.- Amazadeh J, Reilly RF Jr: Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2:136-48.

---

**Recibido 24 de enero de 2007. Recibido revisado 17 de Septiembre de 2007  
Publicado 15 de Octubre de 2007**