



## EM-026 - MUTACIONES GENÉTICAS MÁS FRECUENTES Y REPERCUSIONES CLÍNICAS Y ENZIMÁTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY

J. Portilla-Tamarit, A. Cintas, A. Amo, A. Scholtz y R. Sánchez

Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

### Resumen

**Objetivos:** La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad genética lisosomal, cursa con déficit de alfa-galactosidasa A. Mutaciones con poca actividad enzimática causan fenotipo clásico (angioqueratomas, afectación cardiaca, neurológica...) o fenotipo atípico (afectación hepática y cardíaca grave). El objetivo de nuestro estudio es analizar las mutaciones genéticas más frecuentes y su repercusión clínica, actividad enzimática y liso GB3 en pacientes con EF.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Criterios de inclusión: pacientes en seguimiento en consulta enfermedades minoritarias HGUA hasta el 01/07/2019 con diagnóstico de EF o portadoras del gen. Se analiza la relación entre las diferentes mutaciones observadas y las manifestaciones clínicas, actividad enzimática y lisoGB3.

**Resultados:** Se incluyeron 15 pacientes, edad  $47 \pm 12$  años, 11 (73%) varones, mutación predominante: p.Ser238Asn(10/15). Tres pacientes de la misma familia presentaron la variante 678\_679delGCinsTTp con fenotipo típico. El resto de mutaciones fueron c194+39\_194+40del y c.376A > G; p.Ser126Gly. El 80%(12/15) tenían una actividad de alfa- galactosidasa < 1%, siendo indetectable en pacientes con mutación S238P. Manifestaciones clínicas: tres pacientes con fenotipo clásico de EF (678\_679delGCinsTTp), el resto presentaban fenotipo no clásico con afectación renal y cardíaca grave de inicio tardío asociadas a mutación genética más prevalente de nuestra zona, uno requirió trasplante renal y dos inserción de DAI. Todos los pacientes, excepto dos portadoras con actividad enzimática normal, recibían tratamiento sustitutivo a dosis bajas, realizándose seguimiento con LisoGb3. La media de LisoGb3 fue:  $10,8 \pm 13$  ng/mL (vn < 1,8 ng/mL). Los niveles de LisoGB3 en pacientes fenotipo atípico:  $6 \pm 2$  ng/mL, mutación S238P:  $10 \pm 8$  ng/mL, fenotipo clásico  $40,2 \pm 5$  ng/mL y portador fenotipo clásico 7,7 ng/mL. El estudio de anticuerpos en pacientes con tratamiento sustitutivo fue negativo. Aquellos en tratamiento mejoraron los niveles de lisoGB3, 6 pacientes precisaron cambio de tratamiento a dosis altas enzimáticas o chaperona por no alcanzar objetivos terapéuticos o aparición eventos clínicos. Media de seguimiento:  $35 \pm 6$  meses.

**Conclusiones:** La alteración genética más frecuente en nuestro medio es la mutación S238P, que se relaciona con fenotipos no clásicos de la enfermedad basados en alteración cardiaca y renal grave relacionado con actividad enzimática indetectable y lisoGB3 altas.

### Bibliografía

1. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha- galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* (Baltimore). 2002;81:122.