



## 1893 - EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE LAS MUTACIONES EN EL GEN *GLA* RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE FABRY EN 24 PACIENTES DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

*Orla Torrallardona Murphy, Julen Armendariz Gayraud, Alexandre Zidouh Jiménez, Laia Valles Guixa, Ana Isabel Cañabate Figuerola, Catalina María Nadal Martí, Elena Fortuny Frau y María Teresa Bosch Rovira*

*Hospital Universitario Son Espases, Palma, España.*

### Resumen

**Objetivos:** Describir el fenotipo de los pacientes con mutaciones del gen *GLA* relacionadas con la enfermedad de Fabry (EF)

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con EF consultando el CMBD desde 2004 hasta la actualidad. Evaluación de los datos clínicos, analíticos y terapéuticos procedentes de la historia clínica. Este estudio ha sido realizado siguiendo las recomendaciones del Comité Ético de Investigación.

**Resultados:** De los 24 sujetos con mutación en el gen *GLA* incluidos en el estudio, 15 son considerados pacientes con EF, el resto portadores de la enfermedad hasta el momento. De estos sujetos 2 (8,33%) presentan la mutación *nonsense* pR220\*, 8 (33,33%) presentan la mutación *missense* A143T, 11 (45,83%) presentan la mutación *missense* R301Q y 3 (12,5%) presentan la mutación S238N. Todos los sujetos con la mutación R220\* son considerados pacientes con EF y presentan afectación mayor cardíaca, neurológica y renal; así como signos clásicos de EF como la córnea verticillata (CV) y angioqueratomas. Todos los sujetos con la mutación S238N son considerados pacientes con EF. Todos presentan afectación cardíaca mayor y 2 de ellos presentan afectación neurológica mayor. Uno de ellos presenta angioqueratomas y CV. De los sujetos con la mutación A143T, 4 (50%) son considerados pacientes con EF. De estos, 1 presenta afectación neurológica mayor y 2 presentan afectación cardíaca mayor. 1 presenta angioqueratomas. 3 de los pacientes están en tratamiento con migalastat y de los varones es asintomático, sin tratamiento dirigido. De los sujetos que presentan la mutación R301Q, 7 (63,6%) son considerados pacientes con EF. De estos, 2 presentan afectación neurológica mayor, 5 presentan afectación cardíaca mayor y 5 presentan afectación renal mayor.

	c.658C> T (R220*)	c.427G> A (A143T)	c.902G> A (R301Q)	c.713G> A (S238N)
Varones	1 (4,2%)	3 (12,5%)	5 (20,83%)	1 (4,2%)
Mujeres pacientes	1 (4,2%)	1 (4,2%)	2 (8,33%)	2 (8,33%)

Mujeres portadoras	0 (0%)	4 (16,67%)	4 (16,67%)	0 (0%)
Total	2 (8,33%)	8 (33,33%)	11 (45,83%)	3 (12,5%)
Edad presentación (mediana)	39 (DE 1,41)	43 (DE 14,73)	41 (DE 16,07)	65 (DE 8,71)
Edad diagnóstico	52,5 (DE 0,7)	41 (DE 20,40)	45 (DE 17,01)	70 (DE 6,11)
Niveles elevados lisoGb3	2 (8,33%)	3 (12,50%)	5 (20,83%)	0 (0%)
Reducción actividad AGAL	1 (4,17%)	5 (20,83%)	8 (33,33%)	2 (8,33%)
Angioqueratomas	2 (8,33%)	1 (4,17%)	0 (0%)	1 (4,17%)
Córnea verticillata	2 (8,33%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,17%)
Afectación neurológica mayor	2 (8,33%)	1 (4,17%)	2 (8,33%)	2 (8,33%)
Afectación cardíaca mayor	2 (8,33%)	2 (8,33%)	5 (20,83%)	3 (12,50%)
Afectación renal mayor	2 (8,33%)	0 (0%)	5 (20,83%)	0 (0%)

	R220*	A143T	R301Q	S238N
Tratamiento con agalsidasa alfa	2 (8,33%)	0 (0%)	1 (4,17%)	0 (0%)
Tratamiento con agalsidasa beta	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,17%)	2 (8,33%)
Tratamiento con migalastat	0 (0%)	3 (12,50%)	5 (20,83%)	1 (4,17%)

**Discusión:** La EF es un trastorno hereditario del catabolismo de los glicoesfingolípidos producido por el déficit del enzima lisosomal AGAL disminuyendo su actividad originando el depósito intracelular de globotriaosilceramida (Gb-3). Es causada por mutaciones en el gen *GLA*, que se encuentra en el cromosoma X. Se han descrito más de 500 mutaciones en el gen *GLA*, presentando una gran heterogeneidad fenotípica, incluso en pacientes con la misma mutación. Los pacientes de nuestro estudio con las mutaciones R220\* y S238N presentan un fenotipo clásico, con afectación mayor de órganos diana, presencia de angioqueratomas y CV. Los pacientes con la mutación R301Q presentan más afectación cardíaca. La mutación A143T se ha descrito en ocasiones como de significado incierto o incluso benigna en la literatura.

*Conclusiones:* Existe una gran variabilidad entre el genotipo-fenotipo, incluso entre pacientes de una misma familia. Las mutaciones que presentan los pacientes determinan qué tratamiento etiopatogénico pueden recibir. Todos los pacientes en tratamiento con chaperonas presentan mutaciones susceptibles. La mutación A143T puede presentar una expresión fenotípica patológica.

### **Bibliografía**

1. Lenders M. Alpha-Galactosidase A p.A143T, a non-Fabry disease-causing variant. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2016;11(1).
2. Benjamin ER. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. Genetics in Medicine. 2017;19(4):430-8.
3. Arends M. Characterization of Classical and nonclassical Fabry Disease: a multicenter study. Journal of the American Society of Nephrology. 2016;28(5):1631-41.