

# Enfermedad de Fabry: mutación c.337T>C, una variante no del todo «cardiaca»

David Sapiencia Sanjinés<sup>a</sup>, Pablo Díez-Villanueva<sup>b</sup>, Álvaro Ximénez-Carrillo<sup>c</sup>,  
María Ángeles Sanz de Benito<sup>d</sup>, Alberto Cecconi<sup>b</sup>, Borja Quiroga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

<sup>c</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

<sup>d</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2021;13(2):56-58

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

En el estudio genético de la enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) se han descrito numerosas mutaciones causantes, lo que le confiere un gran espectro clínico y muchas formas de presentación. Determinadas alteraciones genéticas concretamente están relacionadas con algunas formas de presentación. No obstante, existen otras de reciente descubrimiento, en las que las manifestaciones clínicas aún se continúan describiendo. Presentamos el caso de un paciente con antecedentes familiares y diagnóstico enzimático de EAF secundaria a la mutación c.337T>C, ampliamente asociada a afectación cardiaca. En nuestro caso, el compromiso fue fundamentalmente renal, con descenso del filtrado glomerular y aparición de albuminuria. Tras el inicio del reemplazo enzimático, ambas alteraciones se corrigieron. La afectación cardiaca y la afectación neurológica, aunque presentes, fueron escasas.

**Palabras clave:** Enfermedad de Fabry. Enfermedad renal crónica. Proteinuria. Mutación c.337T>C. Hipertrofia ventricular. Agalsidasa  $\beta$

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) es el trastorno por almacenamiento lisosómico más prevalente. Tiene una herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X y está causada por mutaciones generalmente *missense* en el gen *GLA* localizado en el cromosoma X (q21.3;q22), lo que provoca una deficiencia en la enzima lisosómica  $\alpha$ -galactosidasa ( $\alpha$ -GAL), que conduce a la acumulación de globotriaosilceramida lisosómica (Gb3)<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas derivadas de la acumulación de Gb3 pueden incluir acroparestesias, angioqueratomas, córnea *verticillata*, hipohidrosis, enfermedad renal crónica con proteinuria, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), lesiones cerebrales de la sustancia blanca y eventos cerebrovasculares oclusivos<sup>2</sup>.

Se han descrito más de 900 mutaciones diferentes que confieren una importante variabilidad clínica. Además, dentro de familias con mutaciones idénticas, existen manifestaciones clínicas heterogéneas, lo que confirma que la variabilidad fenotípica no solo depende de la base genética, sino también de factores medioambientales e, incluso, el acúmulo focal de Gb3<sup>3</sup>.

Asimismo, aunque la afectación en varones homocigotos es constante, se considera que la penetrancia en mujeres heterocigotas puede alcanzar hasta el 70%, dependiendo de que el cromosoma X se *lionice* o *inactíve*<sup>4,5</sup>. Por todas estas razones, la descripción de nuevas mutaciones y su correlación fenotípica adquiere una relevancia especialmente importante en esta patología.

Una mutación infrecuente y, a su vez, de descripción relativamente reciente, es la c.337T>C (p.F113L), que confiere a los pacientes un fenotipo de inicio tardío, con afectación predominantemente cardiaca, que puede cursar con hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica e, incluso, alteraciones de la conducción y del ritmo<sup>6</sup>. Según lo descrito hasta la fecha, la afectación cardiaca secundaria a esta variante es más frecuente en comparación con aquellos pacientes con EAF causada por otras mutaciones genéticas, sobre todo si se toma en cuenta el

**Correspondencia:** David Sapiencia Sanjinés

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de La Princesa.

C/ Diego de León, 62, 28006 Madrid.

david.sap.san@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

criterio de hipertrofia ventricular izquierda, el cual está presente hasta en el 93% de los pacientes de sexo masculino mayores de 40 años portadores de la mutación p.F113L<sup>7</sup>.

Describimos el caso de un paciente con fenotipo predominantemente renal con EAF portador de la mutación c.337T>C incluida dentro de las denominadas «variantes cardiacas».

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 46 años con antecedentes de hipertensión arterial, tromboembolia pulmonar a los 42 años con estudio positivo para anticoagulante lúpico, asma y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Entre sus antecedentes familiares, madre portadora de una mutación genética de EAF, aunque sin repercusión clínica y con actividad de  $\alpha$ -GAL normal.

Al profundizar en la anamnesis, el paciente refiere astenia, intolerancia al calor y dolor leve y continuo en pierna izquierda que arrastra desde la segunda década de la vida. En los siguientes años, el dolor en miembros inferiores aumentó de intensidad, por lo que a los 43 años acudió a las consultas de Neurología. En un estudio en profundidad en ese servicio, se realizó una resonancia magnética que mostró lesiones hiperintensas en la sustancia blanca de posible origen isquémico por patología de pequeño vaso. Se amplió el estudio con un electromiograma que mostró cambios neurógenos crónicos en el territorio correspondiente a la raíz L5 derecha de intensidad leve-moderada, sin pérdida de unidades motoras ni signos de denervación, sin signos de polineuropatía sensitiva ni motora axonal ni desmielinizante en miembros superiores o inferiores, ni datos de miopatía.

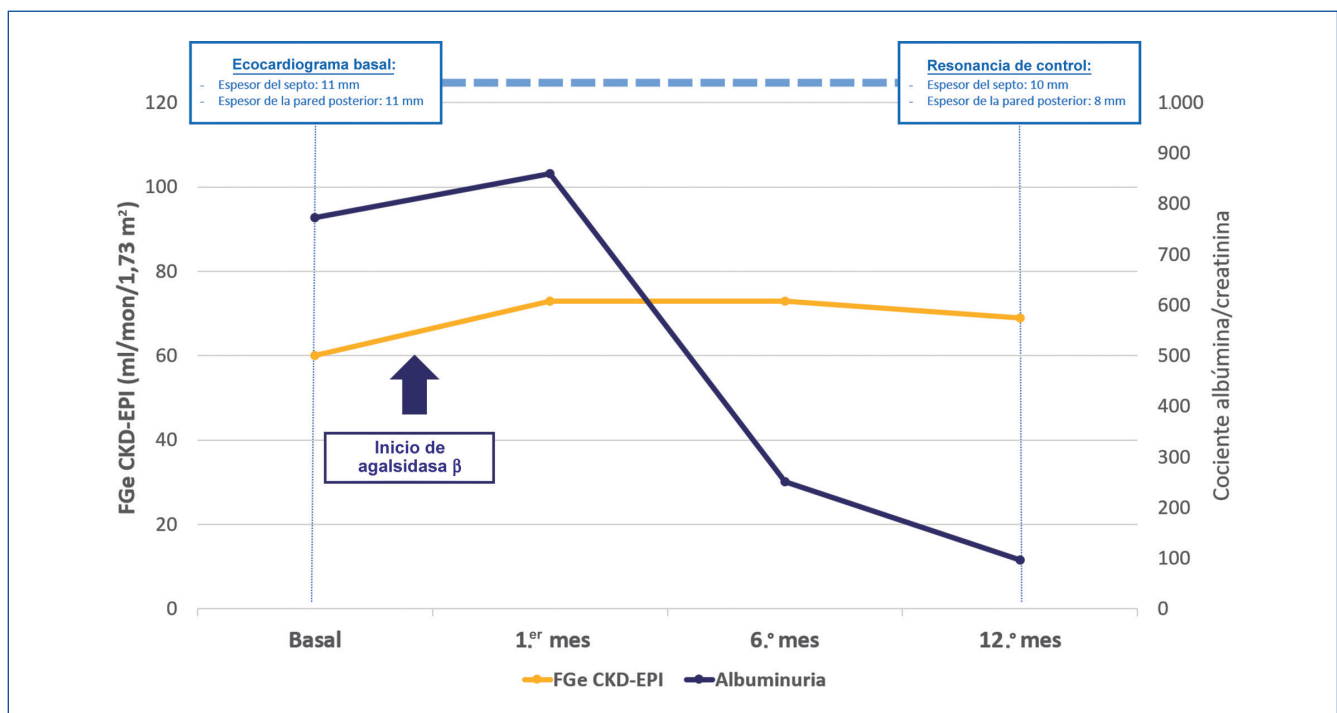
Con la sospecha de EAF y, dados los antecedentes familiares, se solicitó estudio genético y se derivó a consultas de Cardiología y Nefrología.

Desde el punto de vista nefrológico, en el momento de la valoración, presentaba una creatinina de 1,39 mg/dl (filtrado glomerular estimado por Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y un cociente albúmina:creatinina en orina de 772 mg/g, sin hematuria. La ecoestructura renal no presentaba alteraciones ni en los riñones ni en la vía urinaria.

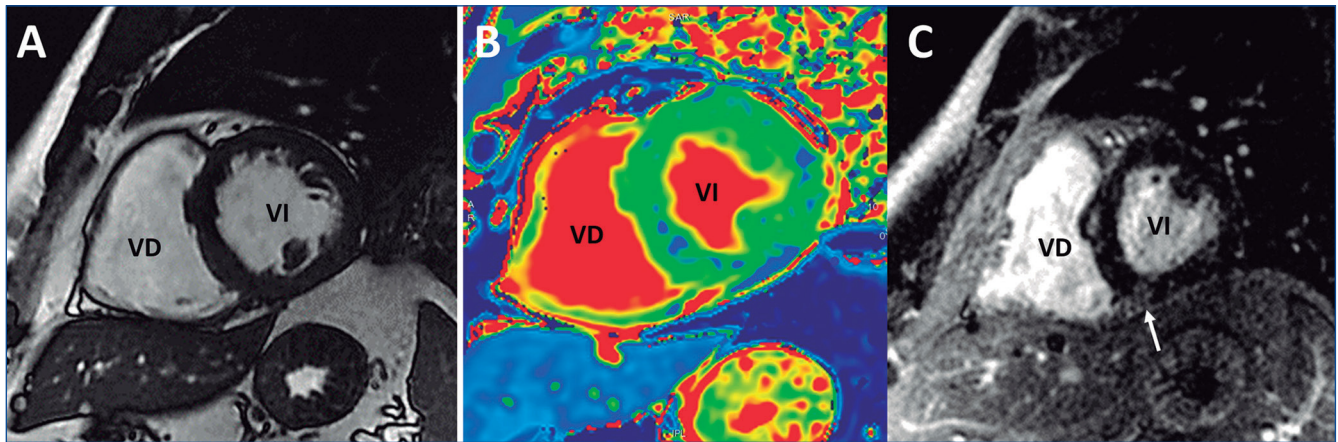
Desde el punto de vista cardiológico, se realizó un ecocardiograma transtorácico que puso de manifiesto una hipertrofia septal leve (11 mm), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada y función diastólica normal, sin valvulopatías importantes.

El estudio genético confirmó la presencia de una variante del gen de la  $\alpha$ -GAL en la posición cromosómica ChrX:101403811, NM\_000169 y posición respecto a ADN complementario c.337T>C, con una actividad  $\alpha$ -GAL plasmática de 0 umol/h (V.N.: 2,5-8 umol/h).

Así, con los datos concluyentes del estudio genético y ante la presencia de afectación neurológica, renal y cardíaca se decidió iniciar tratamiento mediante reemplazo enzimático con agalsidasa  $\beta$  a dosis de 1 mg/kg cada 14 días. La evolución en el siguiente año fue muy favorable, presentando mejoría en la función renal y la albuminuria (fig. 1). Además, se solicitó una resonancia magnética cardíaca tras un año de tratamiento, que puso de manifiesto una



**Figura 1. Evolución de la función renal, albuminuria y morfología cardíaca tras el inicio de la terapia de sustitución enzimática con agalsidasa  $\beta$ .** CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; FGe: filtrado glomerular estimado.



**Figura 2. Resonancia magnética cardiaca a los 12 meses de tratamiento. Resonancia magnética cardiaca, plano eje corto. A)** Cine. Se observa hipertrofia leve (12 mm) del septo. **B)** Mapeo de T1. El azul indica un tiempo de T1 difusamente acortado en el miocardio, hallazgo característico de los depósitos de glucolípidos. **C)** Realce tardío de gadolinio. Foco tenue de realce tardío en el punto de unión del ventrículo derecho con el septo inferior (flecha). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

mejoría de la hipertrofia (espesor del septo: 10 mm) con presencia de tiempos de T1 difusamente acortados, hallazgo característico de la EAF (fig. 2). En cuanto a las manifestaciones clínicas neurológicas, el paciente ha evolucionado favorablemente con mejoría del dolor y de la impotencia funcional en los miembros inferiores. Actualmente, presenta normalización en los niveles de LysoGb3 y ausencia de anticuerpos frente a la  $\alpha$ -GAL.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestro caso, a diferencia de lo expuesto previamente en la bibliografía, el paciente portador de la mutación c.337T>C presentó una afectación predominantemente renal en forma de macroalbuminuria con escasa afectación cardiaca reflejada en

las pruebas de imagen y con síntomas neurológicos limitados a dolor neuropático. La descripción fenotípica de mutaciones nuevas y, sobre todo, infrecuentes, así como su evolución clínica, ayuda a un mejor conocimiento de la EAF.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Felis A, Whitlow M, Kraus A, Warnock DG, Wallace E. Current and investigational therapeutics for Fabry disease. *Kidney Int Rep.* 2020;5:407-13.
2. Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now? *Int Urol Nephrol.* 2020;5:2113-22.
3. Saito S, Ohno K, Sakuraba H. Fabry-database.org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant  $\alpha$ -galactosidase A structures in Fabry disease. *J Hum Genet.* 2011;56:467-8.
4. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93:112-28.
5. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A.* 2004;129:136-43.
6. Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, et al. Fabry Disease: Thirty-Five Mutations in the  $\alpha$ -Galactosidase A Gene in Patients with Classic and Variant Phenotypes. *Mol Med.* 1997;3:174-82.
7. Azevedo O, Gal A, Faria R, Gaspar P, Miltenberger-Miltenyi G, Gago MF, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: Clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab.* 2020 Feb;129:150-60.