

GEN GLA, ENFERMEDAD DE FABRY, ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR POR SECUENCIACION

Elaborado en Septiembre de 2022 por Blga. Alejandra Vera
Revisado por TM Ligia Valdivia y aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2688

Nombres del Examen : Enfermedad de Fabry, Estudio genético molecular
Enfermedad de Anderson-Fabry,
Deficiencia de Alpha-Galactosidasa A
Estudio del gen GLA

Laboratorios de Procesamiento	Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
	Biología Molecular	Lunes a Viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida : ■ Sangre total
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 mL de sangre

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 22 3548515

Estabilidad de la Muestra ³	Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
	Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

Método Utilizado^{1,2} : Análisis completo del gen GLA en ADN genómico mediante secuenciación bi-direccional de todos los exones y sus regiones flanqueantes intron/exón. Además se secuencia la región del intrón 4 del gen GLA, donde se localizan las variantes intrónicas con relevancia clínica: c.640-859C>T y c.640-801G>A. Las secuencias obtenidas se comparan con la secuencia de referencia del transcrito NM_000169.3 y las variantes observadas se denominan con nomenclatura según el HGVS y se clasifican según lo reportado en bases de datos y en bibliografía.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño² : Variantes patogénicas en el gen GLA causan deficiencia de la enzima Alfa-Galactosidasa A. La secuenciación completa del gen GLA, permite la

identificación de variantes patogénicas causantes de la enfermedad de Fabry en aproximadamente el 95% de los casos.

En algunos casos el resultado puede ser inconcluyente, ya que la variante identificada en la secuencia de DNA puede ser no descrita y de significado clínico desconocido (VUS).

El 5% restante de los casos, pueden presentar otro tipo de variantes patogénicas no detectadas por esta metodología, como grandes deleciones o duplicaciones, variantes patogénicas en zonas promotoras o en regiones intrónicas no analizadas en este estudio.

La enfermedad de Fabry se presenta en todos los grupos demográficos independiente de etnia.

Variantes que pudieran estar presentes en los exones no analizados, intrones (exceptuando la variante descrita en intrón 4) y promotor, no son detectadas por este ensayo.

Información Clínica²

: La enfermedad de Fabry es un desorden genético de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Esta condición clínica resulta de un error innato en el catabolismo de los glucoesfingolípidos, producido por deficiencia funcional de la enzima lisosomal Alfa-Galactosidasa A (α -gal A), lo que a su vez resulta de variantes patogénicas presentes en el gen *GLA* (Xq21.3-q22) que codifica dicha enzima. Este defecto enzimático causa la acumulación progresiva de globotriaosilceramida (Gb3) y glucoesfingolípidos relacionados en lisosomas de distintos órganos y tejidos.

Esta enfermedad se manifiesta con falla renal progresiva, enfermedad cardíaca, neuropatía de fibras pequeñas y lesiones cutáneas entre otros síntomas.

La severidad de los síntomas depende del nivel de actividad residual de α -gal A, de acuerdo a la cual se puede clasificar esta condición como clásica o moderada. También se puede presentar en su variante atípica cardíaca en la que los pacientes presentan principalmente enfermedad cardíaca (hipertrofia ventricular izquierda, generalmente sin falla renal), o en su variante atípica renal.

Por ser una condición genética ligada al X, los hombres son los más afectados por su condición de hemicígotos para el cromosoma X. Sin embargo la presentación clínica en mujeres heterocígotas para una variante patogénica en el gen *GLA* puede variar desde asintomáticas, moderadamente afectadas o severamente afectadas (similares a hombres con la forma clásica).

Indicación

- confirmación de diagnóstico en hombres con clínica y niveles reducidos de actividad de la enzima α -gal A
- mujeres sintomáticas o con historia familiar positiva

Interpretación de resultados:

RESULTADO: NEGATIVO

c.[=];[=]

[=]: indica que la secuencia de DNA observada es igual a la secuencia de referencia (wild type)

CONCLUSION: El paciente no presenta variantes patogénicas en las regiones estudiadas del gen *GLA*.

NOTA: Este resultado reduce la posibilidad pero no descarta el diagnóstico de enfermedad de Fabry, ya que la metodología utilizada en este estudio no permite detectar alteraciones en zonas promotoras, grandes

Sistema de Información de Exámenes, SINFEX

deleciones/duplicaciones o variantes patogénicas intrónicas profundas localizadas en regiones no analizadas.

RESULTADO: POSITIVO

Se observó la variante: c. _____ (DNA codificante)
p. _____ (proteína)

CONCLUSION: La variante observada esta descrita y clasificada como patogénica.

➤ El paciente es hemigigoto para la variante patogénica _____ en el gen *GLA*.

El resultado observado es consistente con el diagnóstico molecular de Enfermedad de Fabry.

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos, historia familiar y otros exámenes de laboratorio.

Frente a resultados con alteraciones, se recomienda consejo genético.

Factores Interferentes:

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR.

Referencias

- : 1. Morrone A, Cavicchi C, Bardelli T, et al. (2003) Fabry disease: molecular studies in Italian patients and X inactivation analysis in manifesting carriers. J Med Genet. 40(8):e103.
2. Germain DP (2010) Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 22;5:30.
3. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. J Lab Clin Med 147: 290-294.