

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [dramarisolascencio@gmail.com](mailto:dramarisolascencio@gmail.com)

(M.G. Ascencio-Lemus).

On-line el 6 de junio de 2018

## BIBLIOGRAFÍA

1. Papa AA, Ambrosio PD, Petillo R, Palladino A, Politano L. Heart transplantation in patients with dystrophinopathic cardiomyopathy: Review of the literature and personal series. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6:95–101.

- Finsterer J, Stöllberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Can J Cardiol.* 2008;24:786–792.
- Ruiz-Cano MJ, Delgado JF, Jimenez C, et al. Successful heart transplantation in patients with inherited myopathies associated with end-stage cardiomyopathy. *Transplant Proc.* 2003;35:1513–1515.
- Wu RS, Gupta S, Brown RN, et al. Clinical outcomes after cardiac transplantation in muscular dystrophy patients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:432–438.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.05.025>  
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Primer caso descrito de enfermedad de Fabry causada por un mosaicismosomático en el gen *GLA*



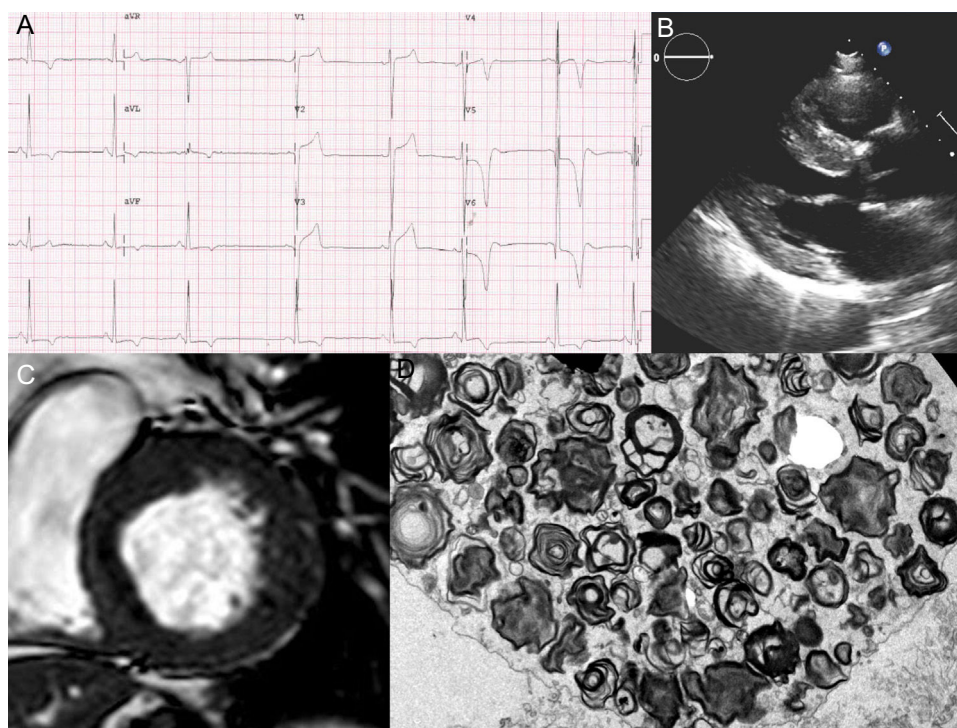
#### First Reported Case of Fabry Disease Caused by a Somatic Mosaicism in the *GLA* Gene

##### Sr. Editor:

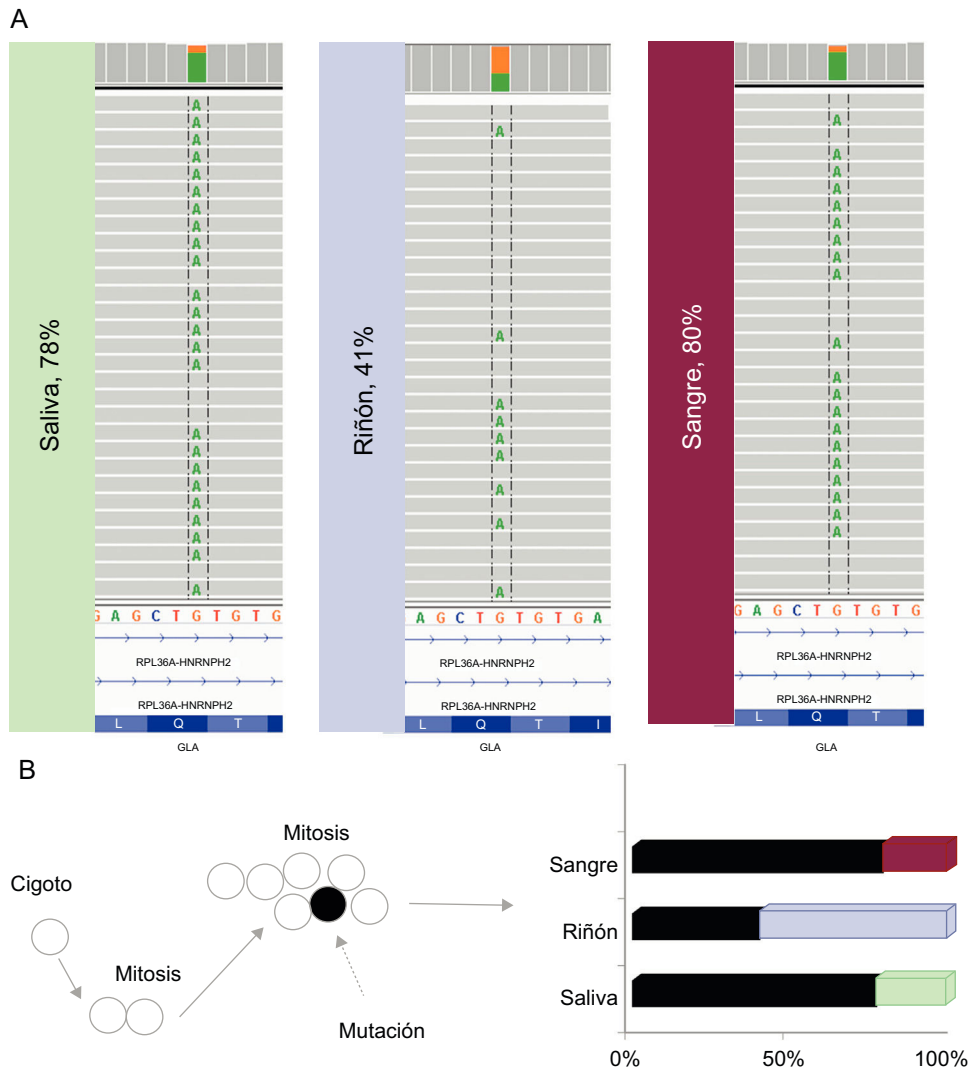
La enfermedad de Fabry es un trastorno infrecuente y progresivo ligado al cromosoma X, a causa de una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -galA) originada por mutaciones en el gen *GLA*. La enfermedad motiva una acumulación intracelular de globotriaosilceramida en varios tejidos que afecta a múltiples órganos. En los pacientes varones que padecen la forma clásica de la enfermedad, se observan signos y síntomas precoces en la infancia o la adolescencia<sup>1</sup>. Esta forma clásica suele aparecer en varones portadores de variantes genéticas que causan una disminución extrema (o ausencia completa) de la actividad enzimática de la  $\alpha$ -galA, tal como ocurre con las variantes sin sentido o las que desplazan el marco de lectura<sup>2</sup>. Las mujeres son heterocigóticas para las mutaciones en el gen *GLA* y muestran un espectro clínico heterogéneo que oscila entre la ausencia de síntomas y una gravedad clínica igual a la de los varones<sup>3</sup>.

Se presenta el caso de un paciente con enfermedad de Fabry con un fenotipo relativamente leve pese a ser portador de una mutación sin sentido en *GLA* relacionada con la variante clásica de la enfermedad.

Un varón de 58 años con hipertensión y proteinuria ingresó en el hospital por dolor abdominal. En el electrocardiograma, se observó un intervalo PR corto con hipertrofia del ventrículo izquierdo e isquemia subepicárdica (figura 1A). Se llevó a cabo una angiografía, que mostró una oclusión distal de la segunda rama diagonal; los síntomas mejoraron con el tratamiento médico. El ecocardiograma y la resonancia magnética cardíaca demostraron una hipertrofia septal basal de 20 mm (figura 1B y 1C). Con el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, se remitió al paciente a la unidad de cardiopatías familiares. Se sospechó enfermedad de Fabry por la miocardiopatía hipertrófica, la proteinuria con leve insuficiencia renal (creatinina, 1,3 mg/dl) y un intervalo PR corto en el electrocardiograma. La actividad de la  $\alpha$ -galA en sangre estaba reducida a 0,7  $\mu$ mol/l/h (2,0–11,7), y la biopsia renal mostró los característicos «cuerpos cebra» en las imágenes de microscopio electrónico (figura 1D). Por último, se secuenciaron 17 genes relacionados con la miocardiopatía hipertrófica, incluido *GLA*, mediante ultrasecuenciación masiva (*next-generation sequencing*).



**Figura 1.** A: electrocardiograma del paciente que muestra un intervalo PR corto, hipertrofia del ventrículo izquierdo e isquemia subepicárdica. B y C: ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca con hipertrofia del ventrículo izquierdo. D: imágenes de microscopio electrónico de la biopsia renal con «cuerpos cebra» (agrupación de cuerpos membranosos y concéntricos de glucolípidos secuestrados dentro de lisosomas).



**Figura 2.** A: las lecturas obtenidas en el estudio de secuenciación de segunda generación de muestras de saliva, riñón y sangre se muestran entre líneas discontinuas negras. B: dos líneas celulares en las células somáticas del paciente, una (negra) que muestra la mutación (flecha discontinua) y otra (blanca) que muestra el tipo salvaje (*wild-type*), y diagrama de barras que muestra las lecturas de proporción con el alelo mutado. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Se identificó una ya descrita mutación de truncamiento en *GLA* (p.Gln386\*/g.10021C>T) asociada con las formas clásicas de la enfermedad de Fabry<sup>4</sup>. En consecuencia, se confirmó el diagnóstico y se inició terapia de reemplazo enzimático.

El estudio genético del caso índice se llevó a cabo primero en una muestra de saliva, y en el 78% de las lecturas el alelo estaba mutado, cuando en los portadores hemigóticos se espera el 100%; la mutación se confirmó mediante secuenciación de Sanger. Se realizaron otros 2 estudios de ultrasecuenciación masiva, en sangre y en muestra renal en parafina (biopsia renal), que mostraron que el alelo estaba mutado en el 80 y el 41% de las lecturas, respectivamente, lo que confirmaba un mosaicismo somático (figura 2A). El método de Sanger es impreciso cuando se trata de cuantificar el porcentaje de mosaicismo y evaluar las diferencias entre los tejidos, pero no la ultrasecuenciación masiva.

La hija y una hermana del probando (de 30 y 55 años respectivamente) que no presentaban ninguna afección no eran portadoras de la variante.

Este paciente presenta un fenotipo que es más leve de lo esperado, tratándose de un varón portador de una mutación de truncamiento, en la que la afección de distintos órganos empieza a una edad temprana y el fenotipo es extremo debido a la total ausencia de la enzima. En este caso en particular, esto puede

explicarse por la presencia de 2 líneas celulares en las células somáticas del paciente: una que muestra la mutación y otra *wild-type*. Así, en cada tejido, hay una proporción de células que pueden mantener cierto grado de actividad enzimática. Esto también se refleja en la actividad de la  $\alpha$ -galA de este paciente, que está reducida pero no tanto como se espera en un portador hemigótico de una mutación de truncamiento en *GLA* (figura 2B).

La enfermedad de Fabry es hereditaria y se transmite ligada al cromosoma X, por lo que un varón afectado transmitiría la variante patógena a todas sus hijas. En este caso, la descendencia femenina heredaría la mutación en función de la presencia o ausencia del mosaicismo en las células germinales del paciente. En el primer caso (mosaicismo germinal) el riesgo de que las mujeres hereden la mutación se relaciona con la proporción de espermatozoides mutados<sup>5</sup>. Lamentablemente, esto no se pudo determinar en este paciente porque no se realizaron pruebas genéticas con el tejido espermático y la única hija genotificada no es portadora de la variante. Hasta la fecha, es el primer caso de enfermedad de Fabry causado por un mosaicismo somático en el gen *GLA*. El paciente mostró un fenotipo más leve que el esperado para un portador hemigótico.

Este caso muestra la importancia de las tecnologías de ultrasecuenciación masiva (*next-generation sequencing*) en los pacientes con sospecha de enfermedad de Fabry, lo que permite

un diagnóstico precoz (incluso en caso de mosaicismo somático, como este) y la rápida identificación de aquellos que pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo enzimático<sup>6</sup>.

## FINANCIACIÓN

Financiado por una subvención del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, CB16/11/00425 (R. Barriales-Villa y L. Monserrat), Instituto de Salud Carlos III<sup>1</sup>, FEDER «Unión Europea, Una forma de hacer Europa».

## CONFLICTO DE INTERESES

J.P. Ochoa y J.L. Santomé-Collazo son empleados de Health in Code S.L. R. Barriales-Villa ha recibido retribuciones personales de Health in Code S.L. L. Monserrat es parte interesada y CEO de Health in Code S.L.

Roberto Barriales-Villa<sup>a,b,\*</sup>, Juan Pablo Ochoa<sup>b,c</sup>, José Luis Santomé-Collazo<sup>b,c</sup>, Juan Mosquera-Reboredo<sup>b,d</sup>, Mercedes Cao-Vilariño<sup>d,e</sup> y Lorenzo Monserrat<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup>Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

<sup>c</sup>Departamento Científico, Health in Code S.L., A Coruña, España

<sup>d</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, España

<sup>e</sup>Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, España

\* Autor para correspondencia:

Correos electrónicos: rbarrialesv@gmail.com,

Roberto.Barriales.Villa@sergas.es (R. Barriales-Villa).

On-line el 23 de agosto de 2018

## BIBLIOGRAFÍA

- Favalli V, Disabella E, Molinaro M, et al. Genetic Screening of Anderson-Fabry Disease in Proband Referred From Multispecialty Clinics. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1037–1050.
- Barbeito-Caamaño C, Cao-Vilariño M, Mosquera-Reboredo J, et al. The p.Arg118Cys Variant in GLA Gene Does not Cause Fabry Disease. More Evidence. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:871–873.
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016;89:44–54.
- Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inher Metab Dis*. 2007;30:68–78.
- Dobrovolsky R, Dvorakova L, Ledvinova J, et al. Recurrence of Fabry Disease as a Result of Paternal Germline Mosaicism for a-Galactosidase A Gene Mutation. *Am J Med Genet*. 2005;134A:84–87.
- Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:300–309.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2018.06.010>  
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Medición de la satisfacción del paciente en un servicio de cardiología mediante mapas asociativos: un nuevo método



### Measuring Patient Satisfaction in a Cardiology Service Using Associative Maps. A New Method

#### Sr. Editor:

La importancia de medir la satisfacción del paciente respecto a la asistencia sanitaria está claramente reconocida en la literatura. La medición de la satisfacción es una forma de supervisar las acciones de tratamiento y podría aportar también información acerca de la calidad del servicio y el comportamiento futuro de los pacientes, por ejemplo, en cuanto a la adherencia al tratamiento.

La forma de medir la satisfacción continúa siendo una cuestión muy discutida, dadas la complejidad del concepto y las opciones divergentes que se han propuesto para determinarla<sup>1</sup>. Una de las controversias clave sobre este tema es la forma de generar los atributos o factores asociados con la satisfacción.

Nosotros proponemos un modo de identificar los atributos de la satisfacción en un servicio de cardiología empleando mapas asociativos, *priming* (primado) asociativo y el enfoque de datos de primera persona<sup>2,3</sup>.

Se seleccionó una muestra de 50 pacientes consecutivos en un hospital público de España, que ingresaron en la sala de cardiología entre el 1 y el 18 de marzo de 2018. Antes de darles el alta, se les entregó un cuestionario sencillo en el que los participantes tan solo tenían que indicar libremente los atributos/conceptos que asociaban con la satisfacción con el servicio recibido. Mediante el método mencionado, se obtuvieron mapas asociativos individuales que finalmente se agregaron en un mapa de consenso que mostraba los atributos principales en los que coincidían, así como su ponderación. Se descartaron 13 de los cuestionarios porque incluían respuestas ininteligibles o no válidas, con lo que formaron la muestra final analizada 37 participantes (el 78% varones; media de edad, 64,7 años). El orden de mención de cada atributo representó su lugar de importancia en la mente del paciente, es decir, la ponderación o importancia que tenía el atributo en la definición de la satisfacción general. A continuación se utilizó

#### Tabla

Atributos de satisfacción para la muestra agregada

Atributos	Frecuencia de mención, %	Frecuencia de mención en primer lugar, %	Ponderación final
Atención profesional y personal	97	86	0,37
Alimentación	57	3	0,11
Limpieza	35	5	0,08
Instalaciones	27	0	0,04
Tiempo de espera para las pruebas médicas	14	5	0,03
Información recibida	14	0	0,02